Behandlungsergebnisse primärer maligner Ovarialtumoren

(Möglichkeiten und Grenzen einer selektiven Chemotherapie)

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Senapad Sumrit

Saarbrücken

1972

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Frauenklinik der Universität des Saarlandes
Homburg/Saar
Direktor: Professor Dr. med. H. LIMBURG

BEHANDLUNGSERGEBNISSE PRIMÄRER MALIGNER OVARIALTUMOREN

(Möglichkeiten und Grenzen einer selektiven Chemotherapie)

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1971

vorgelegt von

Senapad Sumrit

geb. am 24. August 1937 in Angthong/Thailand

DEKAN: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF

REFERENT: Privatdozent Dr. med. A.S. TRANEKJER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 7. 2. 72 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Klassifizierung der malignen Ovarialtumoren	3
3. Histologische Klassifizierung primärer epithelialer Ovarialtumoren	4
4. Probleme der Stadieneinteilung maligner Ovarialtumoren	7
5. Material	11
a) Statistische Übersicht	11
b) Altersverteilung	14
c) Stadieneinteilung der primären malignen Ovarialtumoren	15
6. Behandlungsmethoden und Ergebnisse	18
7. Versuch einer Wertung der einzelnen Therapieparameter und ihre Beziehung zur Überlebensrate	36
a) Operative Therapie	36
b) Radium- und Röntgentherapie	38
c) Radiogoldtherapie	43
d) Cytostatische Therapie	44 a
8. Mittlere Überlebenszeit und Überlebensrate der primären Ovarialcarcinome	58
9. Übersicht der überlebenden Patientinnen	6o
1o. Diskussion der Ergebnisse	65
a) Altersverteilung	65
b) Histologische Gesichtspunkte und Fünfjahresüberlebensrate	67, 77
c) Differenzierungsgrad	72
d) Stadienhäufigkeit und Fünfjahresüberlebensrate	75, 79
e) Therapeutische Faktoren	82
Operative Therapie	82
Radium- und Röntgentherapie	85
Radiogoldtherapie	87
Cytostatische Therapie	9o
11. Zusammenfassung	97
12. Literatur	1o1

EINLEITUNG

Bis heute ist die Behandlung der primären malignen Ovarialtumoren eines der großen therapeutischen Probleme in der Gynäkologie geblieben. Im zahlenmäßigen Vergleich mit anderen Carcinomen des weiblichen Genitale bilden die Ovarialcarcinome einen Anteil von etwa 5 bis 12,3 % (8, 17). Trotz ständiger Verbesserungen der operativen Methoden und der modernen Strahlentherapie hat sich an der schlechten Prognose dieser Tumoren bisher wenig geändert. Statistische Ergebnisse über Fünfjahres-Überlebensraten von sehr heterogenen Kollektiven, bei denen vom Papillom des Ovars über den Brenner' Tumor bis zum Dysgerminom alle Arten von Tumoren mit unterschiedlichster Prognose enthalten sind, schwanken zwischen 2o und 36,4 % (2, 5, 7, 12, 29).

KENT, McKAY (196o)	36,4 %
BUKA, Mac FARLANE (1964)	31,o %
Waltraud CLAUSNITZER und Hans ALBER (1966)	2o,5 %
TAPAN A. HAZRA (1969)	32,5 %
J. ARTNER u. A. BECK (197o)	2o,o %

Aufgrund der Heterogenität des Materials sind diese Kollektive untereinander nicht vergleichbar. Die Schwierigkeiten einer Interpretation der verschiedenen Behandlungsergebnisse nehmen noch zu, da neben unterschiedlicher histologischer Definition der Tumoren von den Untersuchern noch

unterschiedliche Stadieneinteilungen verwendet werden. Einheitliche Auffassungen bestehen lediglich in folgenden Punkten:

1. Eine Frühdiagnose ist in der Mehrzahl der Fälle nicht möglich.
2. Cytologische Suchmethoden, z.B. durch Nadelaspiration aus dem Douglas beziehungsweise durch transabdominale Punktion, bringen nur bedingt eine Verbesserung. Eine Frühdiagnose, wie sie z.B. beim Portiocarcinom möglich ist, ist mit cytologischen Methoden nicht zu erwarten.
3. Auch die Endoskopie beziehungsweise Douglasskopie bringt nur bedingt Vorteile im Hinblick auf eine frühzeitige histologische Klärung.

Bei der histologischen Klassifizierung der von uns untersuchten malignen primären Ovarialtumoren haben wir uns weitgehend an die Vorschläge der FIGO gehalten, die 1964 in Mar del Plata ausgearbeitet wurden (21).

MALIGNE OVARIALTUMOREN

I. Cystome
   A. Cystadenocarcinom
      1. Muzinös
      2. Serös
   B. Carcinom (Epidermoid, Ursprungsort Dermoidcystom)

II. Solide Tumoren
   A. Carcinome
      1. Papillomatös
      2. Nicht papillomatös
   B. Endometrioidtumoren (eingeschlossen Carcinosarkome)
   C. Mesonephrome (Metamesonephrom)

III. Andere maligne Erkrankungen (seltene)
   A. Teratome (einschließlich Choriocarcinom, Melanom usw.)
   B. Lymphome
   C. Andere

IV. Hormonaktive Tumoren (mit geringer Malignitätspotenz)
   A. Dysgerminome (im allgemeinen inaktiv)
   B. Granulosa und Thekazelltumoren mit oder ohne Luteinisierung (im allgemeinen feminisierend)
   C. Arrhenoblastome (im allgemeinen virilisierend)
   D. Weitere sekundäre hormonaktive Tumoren (im allgemeinen virilisierend)

V. Metastatische Tumoren (z.B. Krukenbergtumoren)

Auch diese Klassifizierung hat sich als nicht ganz zufriedenstellend erwiesen. Für die histologische Klassifizierung der primären epithelialen Tumoren des Ovars haben wir uns ebenfalls an die Vorschläge der FIGO gehalten, die weitgehend auf klinisch-chirurgischen Erfahrungen basiert. Obwohl diese Klassifizierung lediglich die epithelialen Tumoren beinhaltet, bedeutet sie einen Fortschritt im Hinblick auf Vereinheitlichung.

Histologische Klassifizierung primärer epithelialer Ovarialtumoren:

I. Seröse Cystome
   A. Seröse gutartige Cystadenome
   B. Seröse Cystadenome mit proliferativer Aktivität der epithelialen Zellen und Kernatypien, jedoch ohne infiltratives und destruktives Wachstum (geringe Malignitätspotenz)
   C. Seröse Cystadenocarcinome

II. Muzinöse Cystome
   A. Gutartige muzinöse Cystadenome
   B. Muzinöse Cystadenome mit proliferativer Aktivität der epithelialen Zellen und Kernatypien, jedoch ohne infiltratives und destruktives Wachstum (geringgradige Malignitätspotenz).
   C. Muzinöse Cystadenocarcinome

III. "Endometrioide Tumoren" (ähnlich den Adenocarcinomen des Endometriums)
   A. Endometrioide, gutartige Cysten

B. Endometrioide Tumoren mit Proliferationsaktivität der epithelialen Zellen und Kernatypien, jedoch ohne infiltratives und destruktives Wachstum (geringgradige Malignitätspotenz)

C. Endometrioide Adenocarcinome

IV. Alle Tumoren, die nicht in die obengenannten Gruppen eingeordnet werden können.

Innerhalb dieser Klassifikation ist der Ausdruck "Endometrioid" etwas verschwommen, rührt er doch offensichtlich von Vorstellungen her, die 1925 schon von SAMPSON (25) veröffentlicht wurden. Er ist dabei der Ansicht, daß bestimmte Typen von Adenocarcinomen des Ovars offenbar ihren Ursprung in einer ovariellen Endometriose haben. Er gibt jedoch nur geringe Fallzahlen an; diese Tumoren haben offenbar eine sehr geringe Malignitätspotenz. Sie metastasieren nur selten und infiltrieren lediglich die unmittelbare Umgebung des Tumors. LONG u. TAYLOR (15) schlagen ebenfalls zur Klassifikation den Begriff Endometrioid vor, der dann von der FIGO übernommen wurde. Offenbar scheinen die meisten Adenoakanthome vom ektopischen Endometrium herzustammen, jedoch sind meistens die Übergangsphasen nicht klar zu demonstrieren zwischen gutartigem und bösartigem Verhalten. Andererseits können Adenocarcinome ohne Akanthose sowohl vom Ovar als auch vom Endometrium herrühren, ohne daß selbst der beste Pathologe den primären Ursprungsort angeben kann. LONG u. TAYLOR (15) geben in ihrer

Studie 2o Fälle endometrioider Tumoren an mit Kriterien für eine mögliche Herkunft vom Endometrium. Wir und andere Untersucher (NOVAK) halten diesen Begriff Endometrioid für etwas unglücklich. Da er jedoch international anerkannt ist, haben wir ihn innerhalb unserer Klassifikation beibehalten.

PROBLEME DER STADIENEINTEILUNG MALIGNER OVARIALTUMOREN

Die klinische Auswertung von Behandlungsergebnissen maligner Ovarialtumoren bedingt eine einheitliche Stadieneinteilung. Da offenbar bis heute keine der international vorgeschlagenen Stadieneinteilungen optimal ist, variieren die meisten Untersucher, so daß die einzelnen Ergebnisse untereinander nur bedingt vergleichbar sind.

1. Internationale Stadieneinteilung (nach FIGO)

Stadium I

Wachstum auf ein Ovar begrenzt

I a) Wachstum auf 1 Ovar begrenzt ohne Aszites

I b) Wachstum auf beide Ovarien begrenzt ohne Aszites

I c) Wachstum auf eins oder beide Ovarien begrenzt mit tumorzellhaltigem Aszites

Stadium II

Eines oder beide Ovarien betroffen mit Ausbreitung im kleinen Becken.

II a) Ausbreitung und/oder Metastasen im Uterus und/oder den Tuben

II b) Ausbreitung auf andere Beckengewebe

Stadium III

Befall eines oder beider Ovarien mit weit ausgedehnter intraperitonealer Metastasierung innerhalb des Abdomens.

Stadium IV

Ausbreitung in einem oder beiden Ovarien mit Fernmetastasen außerhalb der Peritonealhöhle.

Stadieneinteilung maligner Ovarialtumoren nach Vorschlägen der UICC (TNM Klassifikation (3o)).

T bedeutet Ausdehnung des Primärtumors.
N beudetet Befall der Lymphknoten.
M bedeutet Fernmetastasen.

T 1) Tumorbefall eines Ovars, welches beweglich bleibt.
T 2) Tumorbefall beider Ovarien (beide Ovarien bleiben beweglich).
T 3) Ausbreitung des Tumors auf den Uterus oder die Tuben.
T 4) Der Tumor verläßt das kleine Becken mit Ausbreitung auf die umgebenden anatomischen Strukturen.

NX bedeutet, es ist unmöglich palpatorisch oder histologisch Information über den Befall der Lymphknoten zu erhalten.
MO keine Metastasen.

M 1 a) Metastasierung nur im kleinen Becken.
M 1 b) Metastasierung innerhalb des Abdomens, eingeschlossen Netz, Mesenterium, Leber oder andere Bauchorgane.
M 1 c) Metastasierung außerhalb der Bauchhöhle.

McGARRITY (17), der an einem Kollektiv von 415 Fällen Behandlungsergebnisse demonstriert, benutzt sowohl die Einteilung der FIGO als auch eine eigene.

Australische Stadieneinteilung (Royal College of obstetricians and gynaecologists).

Stadium I

Wachstum beschränkt auf ein Ovar.

Stadium II

II a) Wachstumsbefall beider Ovarien.

II b) Lokale bewegliche Metastasen.

Stadium III

III a) Lokale unbewegliche Metastasen.

III b) Verletzung der Tumorkapsel vor oder während der Operation.

Stadium IV

IV a) Unbeweglicher Tumor.

IV b) Weit verstreute abdominale Metastasierung.

IV c) Fernmetastasen außerhalb des Bauchraumes.

Die Problematik der Vergleichbarkeit wird deutlich in der Gegenüberstellung der einzelnen Stadien von FIGO und TNM.

Tabelle I: Die klinischen Stadien der FIGO Klassifikation verglichen mit der TNM Einteilung.

Stadium I	T 1 NX MO	Stadium III	T 1 NX M 1 b
	T 2 NX MO		T 2 NX M 1 b
Stadium II	T 3 NX MO		T 3 NX M 1 b
	T 4 NX MO		T 4 NX M 1 b
	T 1 NX M 1 a	Stadium IV	T 1 NX M 1 c
	T 2 NX M 1 a		T 2 NX M 1 c
	T 3 NX M 1 a		T 3 NX M 1 c
	T 4 NX M 1 a		T 4 NX M 1 c

Hierbei zeigt sich, daß im Stadium II nach der FIGO Einteilung innerhalb der TNM Klassifikation sämtliche Stadien von T 1 M 1 a bis T 4 NX MO, T 4 NX M 1 a enthalten sein können. Im Stadium III der FIGO finden sich im Vergleich mit der TNM Klassifikation alle Stadien von T 1 NX M 1 b bis T 4 NX M 1 b. Das Stadium IV der FIGO enthält im Vergleich mit der TNM Klassifikation alle Stadien von T 1 NX M 1 c bis T 4 NX M 1 c nach den Vorschlägen der UICC. Die FIGO Einteilung hat jedoch gegenüber der TNM Klassifikation einen Vorteil, da sie Aszitesbildungen berücksichtigt. Das Problem der prognostischen Wertigkeit innerhalb der TNM Klassifikation liegt in der Gruppe T 4 NX M 1 b. Es ist klinisch von ganz entscheidendem Interesse, ob Lebermetastasen vorhanden sind oder nicht, da durch den Befall der Leber sich die Prognose entscheidend verschlechtert. Eine Verbesserung der Situation würde sicher eine Berücksichtigung der Einzelorgane innerhalb der TNM Klassifikation bringen, dies würde jedoch zu einer noch größeren Aufsplitterung des Gesamtmaterials und damit noch zu einer weiteren Verminderung der Vergleichbarkeit führen.

MATERIAL UND BEHANDLUNGSMETHODEN

. Statistische Übersicht

Für die Auswertung der vorliegenden Studie wurden die Krankengeschichten von 93 Patientinnen mit primären bösartigen Ovarialtumoren aus dem Krankengut unserer Klinik herangezogen. Es handelt sich dabei um Patienten, die im Zeitraum von 1959 bis 197o in unserer Klinik behandelt wurden. Zur histologischen Sicherung des Materials wurden sämtliche Tumorschnitte noch einmal ohne Berücksichtigung der primären Diagnose ausgewertet und von 3 Untersuchern getrennt unabhängig voneinander histologisch klassifiziert. Es wurden nur Fälle berücksichtigt, bei denen eine endgültige histologische Sicherung möglich war. Da wir mit anderen Untersuchern der Meinung sind, daß ein Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Malignitätspotenz der Tumoren besteht, haben wir innerhalb histologischer Klassifizierung Rücksicht auf diese Tatsache genommen. Wir haben unser Material im Rahmen der von der FIGO vorgeschlagenen Einteilung klassifiziert, dabei jedoch die Adenocarcinome des Ovars unterteilt in Tumoren, die überwiegend differenziert sind und solche mit überwiegend entdifferenzierten Anteilen. Davon getrennt bewertet wurden cystisch wachsende Tumoren. Eine dritte Gruppe bilden Sonderformen, zu denen wir Sarkome, hormonaktive Tumoren und seltene Tumoren wie z.B. Plattenepithelcarcinome des Ovars mit Ursprungsort Dermoidcystom, zählen. Wir erhielten so ein relativ kleines Kollektiv, jedoch ist jeder Tumor histologisch, sowohl als auch in

seinem Differenzierungsgrad, klassifiziert. Die Einteilung nach dem Differenzierungsgrad (überwiegend differenzierte, überwiegend entdifferenzierte Tumoren) kann jedoch mitunter Schwierigkeiten bereiten, da es oft lediglich von der Entnahmestelle am Tumor abhing, ob überwiegend solide entdifferenzierte Anteile oder differenzierte Anteile gefunden wurden. Um einen Ausweg aus diesen Schwierigkeiten zu finden, haben wir möglichst viele Schnitte angefertigt und eine endgültige Differenzierungsbeurteilung so durchgeführt, daß Tumoren mit auch noch so geringem entdifferenziertem Anteil als solche klassifiziert wurden. Zur Gewährung der Transparenz haben wir zusätzlich noch in unseren statistischen Auswertungen jeden Fall einzeln mit histologischer Diagnose dargestellt, um so Fehler zu vermeiden, die durch willkürliche Einordnung der Tumoren in ein vorher gewähltes Klassifizierungsschema entstehen können. Dies ist ganz besonders wichtig bei der Auswertung der therapeutischen Ergebnisse. Klassifiziert nach dem histologischen Differenzierungsgrad setzt sich unser Material wie folgt zusammen (s. Tabelle II): Überwiegend differenzierte Adenocarcinome des Ovars 19 (2o,33 %), überwiegend entdifferenzierte Carcinome 55 (58,85 %), Sarkome 3 (3,21 %), Granulosazelltumoren 9 (9,63 %), Plattenepithelcarcinome des Ovars offenbar vom Dermoidcystom ausgehend 1 (1,o7 %), verkrebste Ovarialcystome 6 (6,42 %).

Es zeigt sich, daß es sich bei dem überwiegenden Anteil aller Tumoren um weitgehend entdifferenzierte Adenocarcinome handelt.

und ihre zahlenmäßige Verteilung.

Ovarialcarcinome				Sonderformen				Kystome	
Überwiegend differenzierte		Überwiegend entdifferenzierte		Sarkome		Granulosazell.		Plattenepithel.	
Ausd. Ca. adenomatosum	8	Entdiff. Ca. solidum	14	rundzell.	1	Zylindromatose solide und folliculäre		Entdiff. Plattenepitehlca. offenbar von Dermoidcyste ausgehend	Adenokystom ovarii Ca. papillomat. part. tubul. teilweise solide, teils entdiff. 3
Ca. adenomatosum papillomatosum psammosum	7	Ca. adenomat. part. solidum	9	kleinzell.	1				Adenokystom ovarii Ca. gelatinos. 1
Ca. adenomatosum, endometroid Typ	2	Ca. adenomat. papillomat. part. solidum	7	kleinspindelzell.	1				Adenokystom ovarii Ca. papillomat. (gallert) 1
Ca. adenomatosum gelatinosum	1	Ca. adenomat. papillomat. teils entdiff.	7						Ca. adenomat. eines Pseudomucinokystoms 1
Ca. adenomatosum tubuläre testicularis	1	Ca. adenomat. part. solidum, teils entdiff.	5						
		Entdiff. Adenoca.	5						
		Entdiff. Ca. solidum, teilweise Adenoca.	3						
		Entdiff. Ca. solidum, teilweise tubulär	1						
		Polymorphzell. solides Ca.	1						
		Ca. adenomat. part. solidum einer indiff. Stelle	1						
		Ca. adenomat. papillomat. psammosum part. solid. teilw. indiff.	1						
	19		55		3		9		1 6

Altersverteilung

Das Alter der von uns untersuchten und behandelten Patientinnen schwankte zwischen 14 und 75 Jahren (s. Abb. 1).

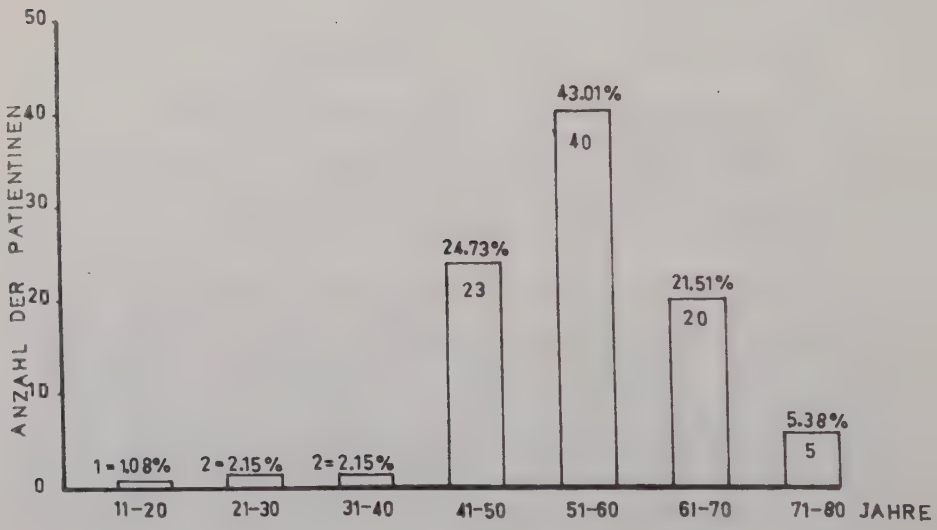


Abb. 1: Altersverteilung der Patientinnen mit primären malignen Ovarialtumoren.

Bei der jüngsten unserer Patientinnen handelte es sich um ein kleinzelliges, entdifferenziertes Ovarialcarcinom nach Art des Granulosazelltumors, bei der ältesten Patientin fand sich ein teilweise entdifferenziertes Carcinoma adenomatosum partim solidum. Der Gipfel der Altersverteilung lag zwischen 51 und 6o Jahren mit 43,o1 % aller untersuchten Patientinnen. Dies stimmt überein mit den Untersuchungen von TAPAN A. HAZRA (29) (197o), deren Altersverteilung zwischen 18 und 79 Jahren lag. Waltraud CLAUSNITZER u. Hans ALBER (7) (1966) fanden den selben Altersgipfel zwischen 51 und 6o Jahren. Roy T. PARKER (197o) (22) findet in seinem Untersuchungskollektiv den Gipfel der Altersverteilung zwischen 41 und 5o Jahren.

Stadieneinteilung der primären malignen Ovarialtumoren.

Unser gesamtes Untersuchungsmaterial wurde nach TNM klassifiziert. Der Klassifizierung zugrunde liegt der Befund bei der Laparotomie beziehungsweise Operationsbericht (s. Tab. III). Bei der Auswertung der Tabelle fällt sofort auf, daß 81,72 % der Patientinnen im Stadium T4 zum ersten Mal behandelt wurden. Lediglich 1o,75 % befanden sich im ersten Stadium der Erkrankung, 4,3o % im Stadium T2 und 3,23 % im Stadium T3. Wir haben diese Tatsache bei der Auswertung der einzelnen Therapiefaktoren berücksichtigt und in den folgenden Untersuchungen die Gruppen T1 bis T3 und die Gruppe T4

Tabelle: III Stadieneinteilung der primären malignen Ovarialtumoren (Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar, 1959 - 197o).

	T1			T2			T3				T4				Gesamt
Patientinnen	Nx	No	Mo	Nx	Mo	M1b	Nx	Mo	Nx	N1	Mo	M1a	M1b	M1c	
	9	1	1o	4	3	1	3	3	7o	6	1o	3	43	21	93
Anzahl		1o			4			3				76			
Prozent		1o,75			4,3o			3,23				81,72			

getrennt beurteilt, wobei wir bei den Stadien der Gruppe T4 die Gruppe bis M1b und die Gruppe T4NX M1c getrennt untersucht haben. Die Problematik eines Vergleichs einzelner statistischer Untersuchungen verschiedener Autoren wird ersichtlich an den stark schwankenden Zahlen der Anteile der Vierergruppen bei Ovarialcarcinomen. McGARRITY (17) gibt 47,23 % für die Gruppe 4 an, schließt jedoch innerhalb dieses Kollektivs Thekazelltumoren, Dysgerminome, Dermoidcystome und Carcinome ein. A. TAPAN (29) liegt mit 1,5 % Stadium IV an der untersten Grenze. Diese Zahl ist wenig glaubhaft. Roy T. PARKER (22) gibt 57 %, J. ARTNER (2) 12 % und MUNNELL (18) 46 % an. Die letztgenannten 3 Autoren haben innerhalb ihrer Klassifikation die Granulosazelltumoren mitklassifiziert. MUNNELL (18) klassifiziert nach eigenen Gesichtspunkten.

BEHANDLUNGSERGEBNISSE (Versuch einer Beurteilung der einzelnen Therapieparameter).

Das von uns untersuchte Patientinnenkollektiv ist zahlenmäßig klein, dafür aber histologisch und stadienmäßig exakt klassifiziert. Um Fehldeutungen zu vermeiden, haben wir innerhalb der einzelnen Vergleichsgruppen, die nach dem TNM-System klassifiziert sind, die einzelnen Therapieparameter für jede Patientin tabellarisch zusammengefaßt.

Da im folgenden eine Wertung der einzelnen Therapieparameter erfolgen soll, wird unsere Standardtherapie kurz beschrieben:

1) Operatives Vorgehen in jedem Falle mit möglichst radikaler Tumorentfernung, wobei wir in den Fällen, in denen die Möglichkeit besteht, die abdominale Totalexstirpation des Uterus mit beiden Anhängen durchzuführen. Das Argument, den Uterus als Radiumträger zu erhalten, dürfte heute durch die verbesserte Telekobaltbestrahlung entfallen, da mit dieser Methode das kleine Becken exakt ausgestrahlt werden kann. Hinzu kommt noch, daß in einer Reihe von Zellen Metastasen des primären Ovarialcarcinoms in der Uteruswand zu finden sind. Selbst in fortgeschrittenen Fällen (T4 NX bis M1c wird die möglichst radikale Operation versucht, eventuell unter Mitnahme des Netzes. Bei Vorliegen von Aszites oder Pleuraergüssen erfolgt die Punktion derselben. Das entnommene

Operationsmaterial wird von uns selbst histologisch untersucht. Gleichzeitig erfolgt eine in vitro Explantation - die Methode wird an anderer Stelle beschrieben - zur Sensibilitätstestung gegen Cytostatika. Bei Auftreten von Rezidiven erfolgt eine Relaparotomie mit erneuter Gewebeentnahme, wobei ebenfalls die Möglichkeit einer erneuten in vitro Resistenztestung gegen Cytostatika gegeben ist.

2) In der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle schließen wir postoperativ eine Radiumröntgentherapie an. Im allgemeinen erfolgt eine Radiumeinlage in Form von 2 Radiumplatten für insgesamt 2 ooo mgelhr., die Röntgenpercutantherapie, zur Zeit Telekobalttherapie, wird fraktioniert gegeben, für eine Gesamtdosis von 4 ooo r/Parametrium. In ausgewählten Fällen, bei denen keine größeren Verwachsungen im Bauchraum bestanden und keine größeren soliden Metastasen gefunden wurden, erfolgte eine Radioinstillation für insgesamt 14o mC. Dieses Verfahren wird ebenfalls angewendet bei einer kleinknotigen generalisierten Tumoraussaat.

3) Die überwiegende Mehrzahl der von uns untersuchten Fälle wird postoperativ cytostatisch behandelt. Wenn die Möglichkeit gegeben ist, erfolgt die Behandlung nach dem Ergebnis eines in vitro Testes (selektive Chemotherapie). In den Fällen, in denen eine Explantation des exstirpierten Tumorgewebes nicht möglich

war, wird eine cytostatische Kombinationstherapie in Form der Stoßtherapie angeschlossen.

Stadien T1 bis T3 (s. Tabelle IV a):

Innerhalb dieses Kollektivs fanden wir 13 Patientinnen. Bei 12 Patientinnen war die abdominale Totalexstirpation des Uterus mit beiden Anhängen möglich, lediglich bei einer Patientin, einer 67jährigen Frau mit einem verkrebsten Pseudomucincystom, erfolgte lediglich die einfache Tumorexstirpation. 11 von 13 Patientinnen wurden postoperativ nachbestrahlt, bei 15 Patientinnen wurde die Radiogoldtherapie zusätzlich durchgeführt. Eine cytostatische Therapie erfolgte bei 8 Patientinnen, bei 4 Patientinnen war eine selektive Chemotherapie nach Testergebnis möglich. Von diesen Patientinnen scheiden jedoch 3 aus, da nur eine unterdosierte cytostatische Behandlung erfolgte.

Die mittlere Überlebenszeit der Patientinnen innerhalb der Gruppe T1 bis T3 betrug 1 728 Tage. Das Durchschnittsalter dieses Kollektivs lag bei 63,78 Jahren. Die Zweijahresüberlebensrate, das sind 9 von 13 Patientinnen, betrug 69,23 %. 8 von 13 Patientinnen überlebten 5 Jahre, das sind 61,5 %. Insgesamt waren von 13 Patientinnen bei Abschluß unserer Untersuchungen noch 9 am Leben.

Tabelle: IV a Primäre Ovarialcarcinome, Stadien T1 - T3

Histologie	TNM	Therapie						Überlebensz./Tg.		Alter
		Operation	Rö para	Ra mgelhr.	198 Au	Endo-xan	Tre-nimon	lebt	tot	
1. Adeno-tubul. malig. testicul.	T1NxMo	Abd.TE + bd. Anh.	3ooo	2ooo					1975	65
2. Ca.adeno. eines Pseudomucin-kystoms	"	Tumorexstirpation						542		67
3. Ca.adeno.pa-pillomat.	"	Tumorexstirpation	3o4o	2ooo		23,6 g		3342		55
4. Ca.adeno.pa-pillomat.	"	Abd.TE + bd. Anh.			14o+	139,7 g		2414		54
5. Ca.adeno.pa-pillomat.	"	Supravag. exstirp. d.Ut. + bd. Anh.	3o6o	2ooo	14o	+2,2 g		2367		68
6. Ca.adeno.teilw. entdiff.	"	Exstirpat. bd.Anh.							o	47
7. Ca.adeno.pa-pillomat.entd.	"	Abd.TE + bd. Anh.	4ooo	2ooo				848		6o
8. Ca.tubulä.über-wieg.Kystom mit solid.	"	Abd.TE + re. Anh.			125			113		55
9. Ca.adeno.endo-metroid	T2NxM1b	Abd.TE + bd.Anh.	3o6o	2ooo		2,o g		3342		57

1o. Ca.solid.entd. (Portio Neo. gr.O)	T2NxMo	Abd.TE + bd. Anh.	28oo	2ooo	12o	4,o g		279o	51
11. Ca.adeno.part. solidum	"	Abd.TE + bd. Anh.	323o	2ooo		+38,6 g		341	56
12. Ca.adeno.papillomat.	T3NxMo	Abd.TE + bd. Anh.	3ooo	2ooo		51,9 g	1952		46
13. Ca.adeno.papillomat. teilw. solide	"	Abd.TE + bd. Anh.	28oo	2ooo	14o		+59 mg 2437		52

Mittlere Überlebenszeit 1728 Tage

+ Cytostatica nach Testergebnis

Stadien T4 NX Mo bis M1b (s. Tabelle IV b):

Innerhalb dieses Kollektivs fanden sich 47 Patientinnen. Das Durchschnittsalter betrug 58,59 Jahre. Die mittlere Überlebenszeit betrug 593,3 Tage. Therapeutisch gingen wir wie folgt vor (s. auch Tabelle IV b):

1) Bei 15 Patientinnen war die abdominale Totalexstirpation unter Mitnahme beider Anhänge möglich.
2) Die beiderseitige Adnexotomie,unter Belassung des Uterus,wurde bei 5 Patientinnen durchgeführt.
3) Bei 13 Patientinnen war lediglich die Entfernung eines Anhanges möglich unter teilweiser oder vollständiger Mitnahme des Tumors.
4) Bei 14 Patientinnen konnte lediglich ein Palliativeingriff durchgeführt werden.
5) 2o Patientinnen wurden postoperativ mit Radium und Röntgen typisch nachbestrahlt. Bei 5 Patientinnen bot sich die intraperitoneale Radiogoldinstillation an.
6) 37 Patientinnen wurden cytostatisch nachbehandelt, davon 17 nach vorheriger in vitro Testung; bei 2o Patientinnen wurde eine cytostatische Nachbehandlung ohne Test durchgeführt. 11 Patientinnen überlebten die Zweijahresgrenze, das sind 23,3 %. Die Fünfjahresüberlebensrate betrug 14,8 %, das sind 7 von 47 Patientinnen. Bei den cytostatisch zusatzbehandelten Patientinnen betrug die mittlere Überlebenszeit für das nach dem in vitro Test behandelte Kollektiv 727,6 Tage (17 Patientinnen), bei den ohne Test behandelten Patien-

Tabelle: IV b Primäre Ovarialcarcinome, Stadien T4NMo-1b

Histologie	TNM	Operation	Therapie							Überlebensz. in Tg		Alter
			Rö pro para	Ra mg-elhr.	198 Au mc	Endo-xan g	Treni-mon mg	Prore-sid g	andere	le-bend	tot	
1.Ca.adeno.papi. psammosum	T4NxMo	Abd.TE + re.Anh., Tumorexst.	324o	2ooo				+79,4	+Depo-stat 12g	1678		24
2.Ca.papill. psammosum	"	Ovarektomie re.			125	1o,6g					222	53
3.Ca.adeno.papi. psammosum	"	Explor.Lap.				3,6g					41	74
4.Ca.adeno.	"	Entfern. re.Anh.				+5o,2g					127	51
5.Ca.adeno.	"	Entfern. re.Anh.	4o4o	4ooo	28o	+72,og				2o22		45
6.Ca.adeno. part.solid.	"	Extirpat. bd.Anh.	3o4o	4ooo		3o,6g					529	46
7.Ca.solid. entdiff.	"	Abd.TE + bd.Anh.	3o6o	2ooo	14o					1955		53
8.Ca.solid. entdiff.	T4NxM1a	Supravag. TE,bd.Anh.	36oo	4ooo				+32,2			365	62
9.Adenokyst. papi.tubu. teils solid teils entdiff.	"	Abd.TE + bd.Anh.	3o6o	2ooo		3,4g	o,4				1825	69

1o.Ca.adeno. endometr.	T4NxM1b	Tumorexst.		6ooo	2,og VB74			Depo-stat 25 g		665	49
11.Adenokyst. papi.(gallert carc.)	"	Supravag. exstirp. Kystom entfernt			o,6g					4	55
12.Ca.adeno. psam.	"	Explor.Lap.								1	62
13.Ca.adeno. gelat.	"	Tumorexst. + re.Anh.			36,6g	o,4				755	66
14.Ca.papil. psam.	"	Explor.Lap.							NY493 193,3g		43
15.Ca.solid., teilw.ent-	"	Supravag. exstirp. + bd.Anh., Netzresekt.	42oo	2ooo	144,8g				Velbe 52,9mg	915	56
16.Ca.solid. entdiff.	T4N1M1b	Explor.Lap., Anus praeter	48oo	18oo			+21g			254	55
17.Ca.adeno. part.solid. teilw.entdiff.	T4NxM1b	Tumorexst.			14o mg	1,6	1,8g			172	75
18.Ca.adeno. entdiff.	"	Abd.TE +.	4ooo					+Metho-trexat 2oo mg		85	59
19.Ca.tubu. teilw.solid., entdiff.	"	Explor.Lap.								0	7o
2o.Ca.adeno. solid.,überwieg.entdiff.	"	Supravag. exstirp. + li.Anh., Dünndarmresekt.								8	65

21.Ca.entdiff. teilw. glandul. Strukt.	"	Explor.Lap., Anus preater							28	6o
22.Ca.entdiff. (kleinzell.)	"	Ovarektomie bd.		+2 g		+113g			367	52
23.Polymorph. solid.carc.	"	Entfern. bd. Anh.		5o,8g	o,6				315	58
24.Weitgeh.ent. diff.solid. teilw.papi. Carc.	"	Entfern. bd. Anh.					NY128,5g		247	52
25.Entdiff. adeno.	"	Abd.TE + bd.Anh.		31,6g					35o	62
26.Entdiff. carc.solid.	"	Explor.Lap.		9,4g					198	5o
27.Solid.entdiff. kleinzell. carc.	T4N1M1b	Explor.Lap.				1,2g	+Asparaginase 5o95oIE		45	59
28.Entdiff.carc.	T4NxM1b	Explor.Lap.		+11,9g					225	52
29.Ca.adeno. psam. teilw. entdiff.	"	Explor.Lap.				+VB74 2 g			29	64
3o.Ca.papi.entdiff.	"	Abd.TE + bd. Anh.		+66,4g				318o		6o
31.Ca.adeno. papi.teilw. entdiff.	"	Explor.Lap.	42oo 4ooo TC						45o4	54
32.Ca.solid. entdiff.	"	Entfern.re. Anh.	4ooo TC					956		58

Tabelle: IV b Primäre Ovarialcarcinome, Stadien T4NM1b

Histologie	TNM	Therapie						Überlebensz. in Tagen		Alter
		Operation	Rö pro para	Ra mg-elhr.	Endoxan	Proresid	VM26 mg	andere	le-	tot	
33. Ca.entdiff. teilw.Adeno.	T4NxM1b	Tumorexst. + re.Anh.		25oo						53	65
34. Ca.adeno. part.solid.	"	Abd.TE + bd.Anh.	46oo					Depostat 5g		9o	57
35. Ca.adeno. papi.teilw. solidum	"	Supravag. exstirp. + bd. Anh.	Radiogold 14o mc	18oo	5g			Thio-Tepa 75mg		42o	52
36. Ca.adeno. teils solid.	"	Abd.TE + bd.Anh.	3o6o	2ooo	4,7g					1o4	54
37. Ca.adeno. papi. teilw. solidum	"	Supravag. exstirp. Tumorexst.	3o6o	2ooo	18,4g					422	51
38. Ca.adeno. papi.teilw. solidum	"	Abd.TE + re.Anh.	7ooo	+ 9o,4g		+ 122,7g + Depostat 11,5g + Trenimon o,4mg	+ 5oo	+ NY57,8g	2238		5o
39. Ca.adeno. part.solid.	"	Abd.TE + bd.Anh.	36oo	2ooo	2,8g				3277		54
4o. Ca.adeno. part.solid.	"	Entfn.re., Anh.,Netz-resekt.		2ooo	1,8g					37	52

41. Ca.adeno. part.solid.	"	Explor.Lap., Anuspraet.					5	69
42. Ca.adeno. tubu.,teilw. solid.	"	Supravag. exstirp. + bd.Anh.					o	35
43. Ca.adeno. part.solid.	"	Explor.Lap.	63,7g				23o	6o
44. Ca.adeno. part.solid. überwieg. entdiff.	"	Entfern.bd. Anh.,Netz-resekt.		+75o	+NY54g +Depo-stat 11,5g	112		66
45. Kystoma carc. papi.entdiff.	"	Abd.TE + bd.Anh.	+62,2g	+2oo		311		74
46. Ca.adeno. papi.psam. teils solid	"	Entfern.li. Anh.	+18,og	+9oo		173		46
47. Ca.adeno. papi.	"	Netzresekt.	7oomg			147		56
			Mittlere Überlebenszeit			593,3 Tage		

+Cytostatica nach Testergebnis

tinnen fand sich lediglich eine mittlere Überlebenszeit von 515 Tagen (2o Patientinnen). 8 von 17 Patientinnen waren bei dem selektiv behandelten Kollektiv nach Abschluß der Untersuchungen am Leben. Bei den ohne Resistenz-cytostatisch behandelten Patientinnen überlebten lediglich 2 von 2o.

In der von der klinischen Situation her am ungünstigsten liegenden Patientinnengruppe (T4 NX M1c) fanden wir 2o Patientinnen. Die mittlere Überlebenszeit dieses Kollektivs betrug 347,6 Tage, das Durchschnittsalter lag bei 56,4 Jahren. Bei 3 Patientinnen war die abdominale Totalexstirpation des Uterus mit beiden Anhängen möglich, ebenfalls bei 3 Patientinnen konnten beide Anhänge unter Mitnahme von großen Anteilen der Tumoren durchgeführt werden. Bei 7 Patientinnen wurden die Anhänge auf einer Seite entfernt, bei weiteren 7 war lediglich ein Palliativeingriff möglich. 6 Patientinnen wurden postoperativ typisch mit Radium und Röntgen beziehungsweise Telekobalt durchbestrahlt. Eine Radiogoldtherapie bot sich bei 3 Patientinnen an. Eine cytostatische Nachbehandlung führten wir bei 18 Patientinnen durch, davon wurden 17 nach Sensibilitätstestergebnissen behandelt. Bei einer Patientin erfolgte die Therapie ohne Test. Innerhalb dieses Kollektivs erfolgte die Therapie ohne Test. Innerhalb dieses Kollektivs waren von 2o Patientinnen lediglich 2 nach 2 Jahren am Leben, eine Patientin erreichte die Fünfjahresgrenze (s. Tabelle IV c).

Tabelle: IV c Primäre Ovarialcarcinome, Stadien T4NM1c

Histologie	TNM	Therapie										
		Operation	Rö pro para	Ra mg-elhr.	198 Au	Endoxan	Trenimon mg	Proresid	Velbe	andere	Überlebenszeit in Tagen	Alter
1. Ca.adenomat.	T4NxM1c	Entfern. bd. Tu.		4ooo		+5,93g	+o,6	+173,4 mg	+16,5		539	43
2. Ca.adenomat.	"	Entfern. li.Anh.	3o4o	2ooo		+2,o g					51o	63
3. Adenokystom. carc.gelatin.	"	Tumorexstirpat.			12o						79	42
4. Ca.adeno. psam.	"	Teilresektion d.Tu.				+3,6 g		+26,og +VB74 1,7 g			6o5	55
5. Völl.entdiff. vereinz.Ca.papillomat.	T4N1M1c	Explor.Lap.	82oo	2ooo	14o	56,4 g	o,5	72,4g		Testoviron 1 g	546	49
6. Entdiff. solid. Ca. teils adeno.	T4NxM1c	Abd.TE + bd. Anh.	3o6o	1ooo		+4,2 g	+o,4	+39,og			376	45
7. Ca.adeno. part.solid. teils entd.	"	Entfern. li.Anh.			7o					Depostat 4,5 g	77	62

8. Kleinzell. entdiff.ca.	T4N1M1c	Entfern. bd. Anh.	47oo TC	2ooo		7,o g				14o	14
9. Ca.papill. teil.entdiff. solid.	"	Entfern. bd. Anh.	36oo	4ooo			+1o,4g			82o	48
1o. Großzell. entdiff. teils tubu.	T4NxM1c	Explor.Lap.								75	38
11. Entdiff.carc. solidum	"	Explor.Lap.			+1,5g			+27,5 mg		4o	45
12. Ca.solid. entdiff.	"	Explor.Lap.			+1,8g		+VB74 4oomg			34	44
13. Ca.adeno.part. solid.teil. entdiff.	T4NxM1c	Explor.Lap., Netzresekt.				+91mg				416	41
14. Ca.adeno.part. solidum	"	Tumorexstirp. Netzresekt.				+ o,6 mg	+14,8 g	+Depostat 4,2g +VM26 14omg +NY 9g		115	56
15. Ca.adeno.papi. part.solid.	"	Abd.TE + bd. Anh.			+6,4g	+1,5 mg				211o	6o
16. Ca.adeno.part. solidum	"	Entfern. re.Anh.							+VM26 25mg	11	6o
17. Ca.adeno.part. solidum	"	Entfern. re.Anh.					+3og			95	72
18. Entdiff.carc.	"	Supravag. exst. + bd. Anh.			+9,9g				SH582 13,5g	135	69
19. Entdiff.carc.	"	Explor.Lap.					+82,8g		+VM26 5oomg	217 (lebt)	56
2o. Ca.adeno.part. solid.teils entdiff.	T4N1M1c	Entfern. re.Anh.					+ 7,2g			13	66

+Cytostatica nach Testergebnis

Mittlere Überlebenszeit 347,6 Tage

PRIMÄRE OVARIALTUMOREN (Sondergruppen)

Bei diesem Kollektiv handelt es sich um 9 Granulosazelltumoren, 3 Sarkome und 1 Plattenepithelcarcinom von einer Dermoidcyste ausgehend (s. Tabelle IV d).

1) Granulosazelltumoren

8 von 9 Patientinnen innerhalb des Kollektivs überlebten die Zweijahresgrenze, 4 von 9 überschritten die Fünfjahresgrenze. Therapeutisch war bei 5 Patientinnen die abdominale Totalexstirpation des Uterus mit den Anhängen möglich. Bei 3 Patientinnen erfolgte lediglich eine Tumorexstirpation. Bei einer Patientin konnte lediglich eine Netzresektion durchgeführt werden. 5 Patientinnen wurden postoperativ typisch durchbestrahlt mit Radium und Röntgen.

2) Sarkome

Innerhalb der von uns untersuchten Patientinnengruppe fanden sich lediglich 3 Sarkome. In allen Fällen war die abdominale Totalexstirpation des Uterus mit beiden Anhängen möglich. 2 Patientinnen wurden postoperativ typisch durchbestrahlt. 2 der 3 behandelten Patientinnen überlebten die Fünfjahresgrenze. Die maximale Überlebenszeit beträgt 4 38o Tage.

Tabelle: IV d Primäre Ovarialtumoren (Sonderformen).

Histologie	TNM	Therapie							Überlebensz. in Tagen		Alter
		Operation	Rö pro para	Ra mg-elhr.	198 Au mc	Endo-xan	Treni-mon	Prore-sid	andere	le-bend	tot	
1. Solide granulo-sazellt.	T1NxMo	Abd.TE + bd. Anh.	3ooo	2ooo							17oo	57
2. Granulo-sazellt.	"	Supravag. exst. + bd. Anh.	3ooo								4o7o	71
3. Granulo-sazellt.	T3NxMo	Abd.TE + bd. Anh.									263o	45
4. Zylindroma-tös. Granu-losazellt.	T4NxMo	Abd.TE + bd. Anh.	3ooo	2ooo						2318		45
5. Zylindroma-tös. Granu-losazellt.	"	Abd.TE + Anh.li.	36oo	2ooo		124,2g					1424	43
6. Atyp. Granu-losazellt. (Follikel)	T4NxM1b	Netzresekt.						+14 g			1o4o	61
7. Granulosa-zellt.	"	Tumorexstirp.				+1,og	+63mg				1578	7o
8. Malig. Granu-losazellt. (sarkomatös)	"	Tumorexstirp.					o,4mg				2	48
9. Granulosa-zellt. folik., zylindrom.	"	Tumorexstirp. Netzresekt.	355o	2ooo				+8,8g		2552		56
1o. Kleinspin-del. Sarkom	T2NxMo	Entfern. bd. Anh.	9ooo							438o		41

11. Kleinzell. Sarkom	T4NxM1b	Abd.TE + bd.Anh.	323o+ 125o	2ooo		+2g		3451	45
12. Rundzell-sarkom	T4NxM1c	Abd.TE + bd.Anh.					+3g+Velbe 15mg +Metho-trexat 72mg	75	23
13. Platten-epithel-ca., Dermoidcyst. (ausgeh.)	T4NxM1a	Abd.TE + bd.Anh.			14o	2,8g		238	59

+ Cytostatica nach Testergebnis

3) Plattenepithelcarcinom

Bei der 59jährigen Patientin mit einem Plattenepithelcarcinom, welches von einem Dermoidcystom ausging, betrug die Überlebenszeit 238 Tage. Die Patientin wurde radikal-operiert unter Mitnahme des Uterus mit beiden Anhängen. Es erfolgte eine Radiogoldinstillation von 14o mC. Radiogold. Sie erhielt eine Endoxangabe von 2,8 g.

VERSUCH EINER WERTUNG DER EINZELNEN THERAPIEPARAMETER UND IHRER BEZIEHUNG ZUR ÜBERLEBENSRATE

1) Operative Therapie und Überlebensraten (s. Tabelle V).

Bei Patientinnen innerhalb der Stadien T1 bis T3 betrug die Zweijahresüberlebensrate 8o % und die Fünfjahresüberlebensrate 7o %. Wenn die abdominale oder supravaginale Exstirpation des Uterus mit beiden Anhängen möglich war. Dies war bei 1o von 13 Patientinnen der Fall. Von den 3 Patientinnen, bei denen lediglich eine einseitige Adnexotomie beziehungsweise Tumorexstirpation möglich war, überlebte lediglich eine die Zweijahres- beziehungsweise die Fünfjahresgrenze. Innerhalb der Gruppen T4 NX Mo bis M1c betrug die Zweijahresüberlebensrate 4o % und die Fünfjahresüberlebensrate 3o %, wenn die abdominale Totalexstirpation oder supravaginale Totalexstirpation des Uterus mit beiden Anhängen möglich war. Das sind 8 beziehungsweise 6 von 2o Patientinnen. Die Zweijahresüberlebensrate sank auf 16,67 %, das sind 4 von 24 Patientinnen, bei denen lediglich eine Tumorexstirpation beziehungsweise die Entfernung beider Anhänge oder die unilaterale Ovarektomie unter Belassung des Uterus möglich war. Nach 5 Jahren war von 24 Patientinnen nur noch eine Patientin am Leben. Bei 23 Patientinnen innerhalb dieses Kollektivs war lediglich eine Explorativ-Laparotomie mit Netzresektion in einigen Fällen möglich, eine Patientin überlebte die Zweijahres- und die Fünfjahresgrenze. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle V : Einfluß der operativen Therapie auf die Überlebensraten primärer Ovarialcarcinome.

Operation	Überlebensrate der Patientinnen Stadien T1 - T3	
	2 Jahre	5 Jahre
Von 1o Abd. Total- oder Supravag. exstirpation des Uterus mit beiden Anhängen.	8 (8o %)	7 (7o %)
Von 3 Tumorexstirpation oder Entfernung der beiden Anhänge.	1	1
Von 2o Abd.Total- oder Supravag. exstirpation des Uterus mit beiden Anhängen.	Stadium T4 8 (4o %)	6 (3o %)
Von 24 Tumorexstirpation oder Entfernung der beiden Anhänge oder unilaterale Ovarektomie.	4 (16,67 %)	1
Von 23 Explor.Lap. (Probelaparotomie) oder Netzresektion.	1	1

EINFLUß DER RADIUM- UND RÖNTGENTHERAPIE AUF DIE ÜBERLEBENSRATEN PRIMÄRER OVARIALCARCINOME

Stadien T1 bis T3 Mo bis M1b (s. Tabelle VI a).

Von den innerhalb dieser Gruppe behandelten 13 Patientinnen wurden 9 Patientinnen typisch nachbestrahlt (2 ooo mgelh. Radium und Röntgenpercutanbestrahlung beziehungsweise Telekobalt zwischen 3 ooo und 4 ooo r/Parametrium). Da innerhalb dieser Gruppen die günstigsten Voraussetzungen für eine Therapie herrschten, war bei 8 von 9 Patientinnen die abdominale Totalexstirpation mit beiden Anhängen möglich. 7 Patientinnen wurden außerdem noch cytostatisch zusätzlich behandelt. Davon 4 Patientinnen nach Testergebnis. 3 Patientinnen erhielten eine zusätzliche Radiogoldtherapie. Die mittlere Überlebenszeit dieses Kollektivs betrug 2 155 Tage, verglichen mit der mittleren Überlebenszeit des Gesamtkollektivs dieser Gruppen T1 bis T3, die 1 728 Tage betrug. 7 Patientinnen überlebten die Fünfjahresgrenze, 6 Patientinnen waren bei Abschluß der Untersuchungen am Leben.

Tabelle VI a: Einfluß der Radium- und Röntgentherapie auf die Überlebensraten primärer Ovarialcarcinome der Stadien T1 - T3.

TNM	Operation	Therapie: Rö pro para	Therapie: Ra mg elhr.	Therapie: Kombinationstherapie	Überlebenszeit in Tagen: lebt	Überlebenszeit in Tagen: tot
1. T1NxMo	Abd.TE mit bd. Anhängen	3000	2000			1975
2. T1NxMo	Tumorexstirpation	3040	2000	C	3342	
3. T1NxMo	Supravag.exstirp. d. Uterus mit bd. Anhängen	3060	2000	CT + Au^{198}	2367	
4. T1NxMo	Abd.TE mit bd. Anhängen	4000	2000		848	
5. T2NxMo	Abd.TE mit bd. Anhängen	2800	2000	C + Au^{198}		2790
6. T3NxMo	Abd.TE mit bd. Anhängen	3000	2000	CT	1952	
7. T3NxMo	Abd.TE mit bd. Anhängen	2800	2000	CT + Au^{198}	2437	
8. T2NxMo	Abd.TE mit bd. Anhängen	3230	2000	CT		341
9. T2NxM1b	Abd.TE mit bd. Anhängen	3060	2000	C	3342	
		Mittlere Überlebenszeit			2155	

C = Cytostatica ohne Test
CT = Cytostatica mit Test

EINFLUß DER RADIUM UND RÖNTGENTHERAPIE AUF DIE ÜBERLEBENSZEIT PRIMÄRER OVARIALCARCINOME DER STADIEN T4 NX Mo bis M1b (s. Tabelle VI b).

Innerhalb dieses Kollektivs wurden insgesamt 47 Patientinnen erfaßt mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 593,3 Tagen unabhängig von den therapeutischen Maßnahmen. Erfaßt man zunächst die Patientinnen, bei denen anschließend an die Operation eine postoperative Röntgen- und Radiumtherapie durchgeführt wurde getrennt, so finden sich 2o Patientinnen mit einer mittleren Überlebenszeit von 1 119,7 Tagen. Von 2o Patientinnen, bei denen zusätzlich zu den anderen therapeutischen Maßnahmen die postoperative Radiumröntgentherapie durchgeführt wurde, überlebten 6 Patientinnen die Fünfjahresgrenze, wobei die maximale Überlebenszeit 4 5o4 Tage betrug. Bei 24 Patientinnen der Stadien T4 NX Mo bis M1b, bei denen postoperativ keine Röntgenradiumtherapie durchgeführt wurde, betrug die mittlere Überlebenszeit 312,21 Tage. Nimmt man aus diesem Kollektiv die Patientinnen heraus, die innerhalb der ersten 8 Tage nach der Operation verstorben sind, so verbleiben 18 Patientinnen mit einer mittleren Überlebenszeit von 415,28 Tagen. Auch nach Ausklammern aus den statistischen Erwägungen derjenigen Patientinnen, die innerhalb eines Zeitraumes (45 Tage) verstorben sind und somit keine Chance für eine Radiumröntgentherapie hatten, resultiert lediglich eine Verbesserung der mittleren Überlebenszeit auf 523 Tage.

Tabelle VIb: Einfluß der Radium- und Röntgentherapie auf die Überlebensraten primärer Ovarialcarcinome der Stadien T4Nx - M1b.

	TNM	Operation	Therapie Rö pro para	Ra mg elhr.	Kombinations-therapie	Überlebenszeit in Tagen lebt	tot
1.	T4NxMo	Abd.TE + re. Anh. Tumorexstirp.	3240	2000	CT	1678	
2.	T4NxMo	Entfern. d. re. Anh.	4040	4000	CT + Au^{198}	2022	
3.	T4NxMo	Entfern. d. bd. Anh.	3040	4000	C		529
4.	T4NxMo	Abd.TE mit bd. Anh.	3060	2000	Au^{198}	1955	365
5.	T4NxM1a	Supravag. exstirp. + bd. Anh.	3600	4000	CT		
6.	T4NxM1a	Abd.TE mit bd. Anh.	3060	2000	C		1825
7.	T4NxM1b	Tumorexstirpation		6000	C		665
8.	T4NxM1b	Supravag.exstirp. + bd. Anh., Netzresektion	4200	2000	C		915
9.	T4NxM1b	Abd.TE mit bd. Anh.	4000		CT		85
10.	T4NxM1b	Explor. Lap.	4200 + TC	4000			4504
11.	T4NxM1b	Entfern. d. re. Anh.	4000 TC			956	
12.	T4NxM1b	Tumorexstirp. + re. Anh.		2500			53
13.	T4NxM1b	Abd.TE mit bd. Anh.	4600				90
14.	T4NxM1b	Supravag. Exstirp. d. Uterus mit bd. Anh.		1800	C + Au^{198}		420
15.	T4NxM1b	Abd.TE mit bd. Anh.	3060	2000	C		104
16.	T4NxM1b	Supravag. Exstirp. d. Uterus mit bd. Anh., Tumorexstirp.	3060	2000	C		422
17.	T4NxM1b	Abd.TE mit re. Anh.	7000		CT	2238	

18.	T4NxM1b	Abd.TE mit bd. Anh.	3600	2000	C	3277	
19.	T4NxM1b	Entfern. d. re. Anh., Netzresekt.		2000	C		37
20.	T4N1M1b	Probelaparatomie, Anus praeter	4800	1800	CT		254
				Mittlere Überlebenszeit		1119,7	

C = Cytostatica ohne Test

CT = Cytostatica mit Test

EINFLUß VON RÖNTGEN- UND RADIUMTHERAPIE AUF DIE ÜBERLEBENSZEITEN PRIMÄRER OVARIALCARCINOME DES STADIUMS T4 NX M1c (s. Tabelle VI c).

Innerhalb dieses Kollektivs, das aufgrund der Fernmetastasierung die schlechteste therapeutische Ausgangslage bot, wurden lediglich 6 Patientinnen postoperativ mit Radium und Röntgen nachbestrahlt. Die mittlere Überlebenszeit dieser 6 Patientinnen betrug 488,5 Tage. Zum Vergleich dazu sei noch einmal die mittlere Überlebenszeit des Patientengutes der Gruppe T4 NX M1c von 347,6 Tagen angegeben. Bei 14 Patientinnen innerhalb dieses Kollektivs wurde keine postoperative Nachbestrahlung durchgeführt, die mittlere Überlebenszeit dieser 14 Patientinnen betrug 287,28 Tage.

Tabelle VIc: Einfluß der Radium- und Röntgentherapie auf die Überlebensraten primärer Ovarialcarcinome des Stadiums T4Nx - M1c.

TNM	Operation	Therapie Rö pro para	Ra mg elhr.	Kombinations-therapie	Überlebenszeit in Tagen lebt	tot
1. T4NxM1c	Entfernung der bd. Tumoren		4ooo	CT		539
2. T4NxM1c	Entfernung d. li. Anhang	3o4o	2ooo	CT		51o
3. T4NxM1c	Abd.TE mit bd. Anhängen	3o6o	1ooo	CT		376
4. T4N1M1c	Explor. Lap.	82oo	2ooo	C + Au^{198}		546
5. T4N1M1c	Entfernung d. bd. Anhängen	47oo TC	2ooo	CT		14o
6. T4N1M1c	Entfernung d. bd. Anhängen	36oo	4ooo	CT		82o
		Mittlere Überlebenszeit			488,5	

C = Cytostatica ohne Test
CT = Cytostatica mit Test

EINFLUß EINER RADIOGOLDTHERAPIE AUF DIE ÜBERLEBENSZEITEN PRIMÄRER MALIGNER OVARIALTUMOREN (s. Tabelle VII).

Als Voraussetzung für die Durchführung einer Radiogoldtherapie im Anschluß an die Operation wurden folgende Kriterien zur Indikationsstellung herangezogen:

1) Keine wesentlichen Verwachsungen innerhalb des Bauchraumes.
2) Keine größeren soliden Metastasierungen.

Es kamen also überwiegend solche Patientinnen in Frage, bei denen primär eine günstige therapeutische Ausgangssituation bestand. Innerhalb der T4 Gruppen wurden lediglich solche Patientinnen behandelt, bei denen eine kleinknotige peritoneale Aussaat oder Darmmetastasierung bestand. Innerhalb aller Stadien von T1 NX Mo bis T4 N1 M1c wurden insgesamt 14 Patientinnen behandelt mit einer Dosierung, die von 7o mC bis 28o mC schwankte. Die mittlere Überlebenszeit dieses Kollektivs betrug 1 132,28 Tage. 6 Patientinnen von 14 überlebten die Fünfjahresgrenze (Zwei- und Fünfjahresüberlebensrate 42,86 %). Zum Vergleich hierzu werden noch einmal die Überlebensraten für 2 und 5 Jahre aller untersuchten Patienten sämtlicher Stadien aufgeführt:

Zweijahresüberlebensrate	34,41 %
Fünfjahresüberlebensrate	23,65 %

Tabelle VII: Einfluß der Radiogoldtherapie auf die Überlebensraten primärer Ovarialtumoren.

TNM Klassifikation	Operation	Au^{198} mc		Überlebenszeit in Tagen lebend	tot
T1NxMo	Abd. Totalexstirpat. d. Uterus mit bd. Anhängen	a	14o	2414	
T1NxMo	Supravag. Exstirpat. d. Uterus mit bd. Anhängen	e	14o	2367	
T1NxMo	Abd. Totalexstirpat. d. Uterus mit bd. Anh., Lösung d. Wachsung		125	113	
T2NxMo	Abd. Totalexstirpat. d. Uterus mit bd. Anhängen	e	12o		279o
T3NxMo	Abd. Totalexstirpat. d. Uterus mit bd. Anhängen	e	14o	2437	
T4NxMo	Ovarektomie re.	a	125	222	
T4NxMo	Entfern. d. re. Anh.	e	28o	2o22	
T4NxMo	Abd. Totalexstirpat. d. Uterus mit bd. Anhängen	d	14o	1955	
T4NxM1a	Abd. Totalexstirpat. d. Uterus mit bd. Anhängen	b	14o		238
T4NxM1b	Tumorexstirpation	a	14o		172
T4NxM1b	Supravag. Exstirpat. d. Uterus mit bd. Anhängen	c	14o		42o
T4NxM1c	Explor. Lap. und Tumorexstirpation		12o		79
T4NxM1c	Explor.Lap. und Entfern. d. li. Anhangs	a	7o		77
T4N1M1c	Explor.Lap.	e	14o		546
	Mittlere Überlebenszeit			1132,28	

a = Kombination mit Zytostatika
b = Kombination mit Zytostatika und Rö
c = Kombination mit Zytostatika und Ra
d = Kombination mit Rö und Ra
e = Kombination mit Zytostatika, Rö und Ra

Zweijahres- und Fünfjahresüberlebensrate 42,86 %

EINFLUß EINER CYTOSTATISCHEN THERAPIE AUF DIE ÜBERLEBENSRATEN PRIMÄRER OVARIALCARCINOME.

Da in den meisten Fällen beim primären Ovarialcarcinom eine Frühdiagnose entfällt und somit der Therapiebeginn mit ungünstiger Ausgangslage erfolgen muß (T4-Stadien), stellt die primäre operative beziehungsweise radiologische Therapie lediglich eine Palliativmaßnahme dar. Die Behandlungsergebnisse in der gesamten Weltliteratur sind schlecht. Fünfjahresüberlebende werden nur wenige beschrieben. Aus diesem Grunde ist eine zytostatische Zusatzbehandlung im Anschluß oder zusammen mit operativen und radiotherapeutischen Maßnahmen unbedingt erforderlich. Bis heute besteht bei allen klinisch gebräuchlichen Chemotherapeutica eine große Toxizität und damit verbunden schwerste Nebenwirkungen (s. Tabelle VIII).

Die Hauptprobleme in der Chemotherapie sind Immunosupression und Hemmung aller proliferativen Organsysteme. Ein weiteres Problem ist die Resistenzbildung primär oder sekundär mit anschließender Selektion von malignen Zellrassen, vor allem bei unterdosierter oder völlig ineffektiver Therapie. Wir sind der Auffassung, daß aufgrund dieser Tatsachen Kriterien für die Ansprechbarkeit eines Zytostatikums vor Beginn einer Therapie gefunden werden müssen. LIMBURG und KRAHE haben 1964 (13) ein in vitro Testverfahren beschrieben, mit dem es möglich ist, an explantierten Tumorgeweben die Resistenzprüfung der einzelnen Zytostatika vorzunehmen.

Tabelle VIII: Bei chemischer Tumortherapie mögliche Nebenwirkungen

	ZNS	Haut	Blut	Verdauungswege	Leber	Stoffwechsel, Nieren	Gonaden
Frühreaktionen	Übelkeit Erbrechen Frösteln Schwitzen Fieber	Pruritus Exantheme	Hämolyse Allergische Granulozytopenie oder Thrombozytopenie	Durchfälle			
Spätreaktionen	Appetitlosigkeit	Haarausfall Störungen der Nägel	Toxische Lymphozytopenie Granulozytopenie Thrombozytopenie Anämie Dysgranulozytose	Stomatitis Soor Enterokolitis Ulcera	Parenchymschaden Cholangiostatischer Ikterus	Urikämie Gichtanfälle Hyperkalzämie Urämie Diabetes	Sterilität Keimschäden

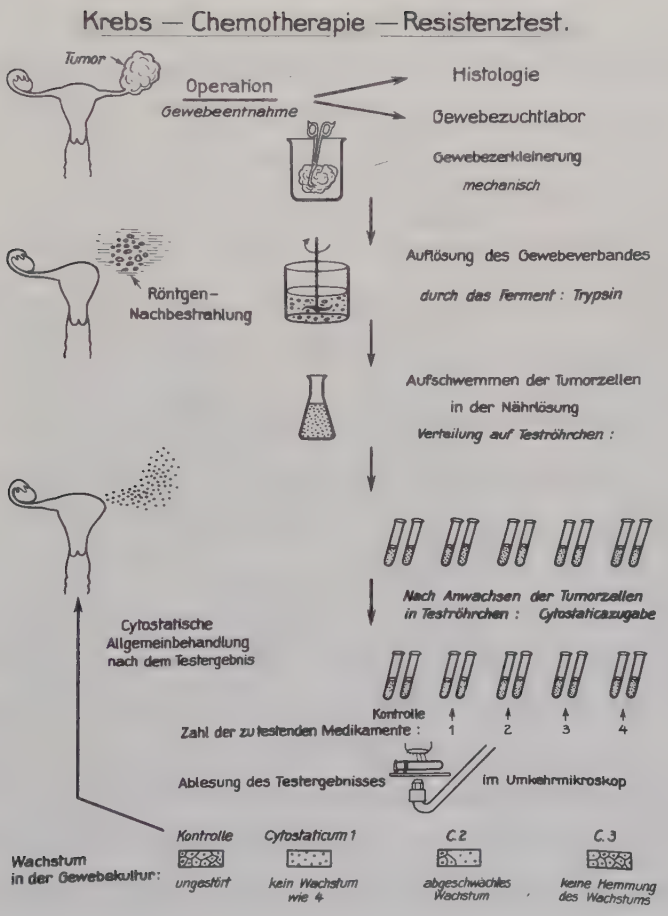


Abb. 2: Schematische Darstellung des Krebschemotherapie-Resistenztestes (n. LIMBURG, H. und KRAHE, M., 1964).

METHODE DES KREBSCHEMOTHERAPIERESISTENZTESTES

Das durch Operation gewonnene Tumorgewebe wird histologisch und zytologisch gesichert und zum anderen Teil unter sterilen Bedingungen für die Resistenztestung aufgearbeitet (Abb. 2). Die Gewebezerkleinerung erfolgt zunächst mechanisch, danach wird mit der Trypsinierungsmethode eine Auflösung geschlossener Zellverbände in eine Tumorzellsuspension erreicht. Die Tumorzellsuspension wird mit Nährlösung versetzt, diese Nährlösung wurde speziell für das Testverfahren entwickelt. Danach erfolgte die Inkubation der mit dem Nährmedium versetzten Tumorzellsuspension in Röhrchen. Die Inkubation von zytostatischen Medikamenten erfolgt nach vollständigem Auswachsen zu einer geschlossenen Monolärkultur, wobei morphologische Kriterien für die Beurteilung der Sensibilität herangezogen werden. Es erfolgt ein Vergleich mit der unbehandelten Kontrolle. Die Konzentration der im Test verwendeten Zytostatika (Tabelle IX b) ist therapieadaequat bezogen auf ein Körpergewicht von 6o kg und ein durchschnittliches Blutvolumen von 5 ooo ml (Tabelle X). Bis heute wurden über 1 6oo Tumoren des weiblichen Genitale explantiert und einer Sensibilitätsprüfung gegen Zytostatika in vitro unterzogen. Dabei zeigte sich als allgemeines Ergebnis ein individuelles Verhalten der Tumoren gegen Zytostatika unabhängig von ihrer Histologie und dem jeweiligen Differenzierungsgrad (Tabelle IX a).

In der folgenden Tabelle IX a werden die Sensibilitätsergebnisse für die bei uns ausgepflanzten Ovarialcarcinome zusammengefaßt.

Tabelle: IX a — In Vitro-Resistenz primärer Ovarialcarcinome (Gesamtmaterial unabhängig von Lokalisation der Metastasen).

Cytostatika	Resistenz	Sensibel
Endoxan (ASTA)	74 (61 %)	65 (39 %)
Trenimon (BAYER)	83 (61 %)	5o (39 %)
Proresid (SANDOZ)	26 (18 %)	114 (82 %)
Thio Tepa (LEDERLE)	12o (9o %)	13 (1o %)
Methotrexat (LEDERLE)	116 (91 %)	11 (9 %)
VM 26 (SANDOZ)	27 (34 %)	53 (66 %)
Progesteron (SCHERING)	69 (63 %)	35 (37 %)
Norgestrel (SCHERING)	61 (88 %)	17 (12 %)
Velbe (E. LILLY)	15 (12 %)	115 (88 %)

Tabelle IX b: Cytostaticakonzentrationen des Krebs-Chemotherapie-Resistenztestes in vitro.

Cytostaticakonzentrationen im Krebs-Chemotherapie-Resistenstest.

Cytostaticum	*Dauertherapie*	*Stoßtherapie*	*intracavitäre Anwendung*
Endoxan (Asta)	*6,6*	*50,0*	*180,0*
Trenimon (Bayer)	*0,003*	*0,01*	*0,08*
Thio Tepa (Lederle)	*0,084*	*0,42*	*0,98*
Methotrexat (Lederle)	*0,017*	*1,0*	*10,0*
Velbe (E.Lilly)	*0,33*	*3,3*	*20,0*
Proresid (Sandoz)	*5,0*	*20,0*	*2.000,0*
VM 26 (Sandoz)	*0,15*	*1,0*	
Progesteron (Schering)	*1,7*	*17,0*	
Norgestrel (Schering)	*0,2*	*1,0*	

Konzentrationsangabe: gamma/ml

Die zytostatische Behandlung der Patientinnen erfolgt nach dem Ergebnis des Resistenztests. Für die Auswahl eines oder mehrerer wirksamer Medikamente ist die Toxizität der einzelnen Präparate ausschlaggebend. Die Behandlung erfolgt im allgemeinen während des klinischen Aufenthaltes in Form der Stoßtherapie, die Konzentrationen, die klinisch angewendet werden, sind in der folgenden Tabelle X zusammengefaßt:

Für die therapeutische Steuerung der zytostatischen Behandlung werden bei uns folgende Kriterien beachtet:

1) Tägliche Leukozytenkontrolle
2) Tägliche Thrombozytenkontrolle
3) Überwachung der Proliferationseigenschaften des Knochenmarkes durch Knochenmarkspunktion beziehungsweise Beckenkammbiopsie.
4) Antibiotische Absicherung der Patientinnen gegen Infekte.
5) Gabe von Gammaglobulin.
6) Bei Bedarf Frischbluttransfusionen.

Die Infusionen von Leukozytenkonzentraten haben sich nicht bewährt. Ebenso haben wir bisher auf die Unterbringung der Patientinnen in sogenannten "life islands" verzichtet. Als untere Grenze der Leukozytenwerte haben wir 1 ooo angesetzt. Bei Absinken der Leukozyten erfolgt eine vorübergehende Absetzung der Therapie.

Tabelle X: Klinische Anwendung der Cytostatica.

Cytostaticum	Dauertherapie	Stoßtherapie	lokale Applikation	Gesamtdosis
Endoxan	200 mg/die (i.v., oral)	25-30mg/kg in 500ml Intervall 48h		
Trenimon	0,5 mg (oral) 2x wöchentlich	0,01-0,02 mg/kg in 500ml Intervall 4 Tage	0,4 mg/20ml +Procain 2 % (intrapleural)	7mg in 4 Wochen
ThioTepa	60-45mg/die (i.v.)	3,75-5 mg/kg in 500ml Intervall 8 Tage		
Proresid	600-800mg/die (oral)	25-30 mg/kg in 500ml Intervall 48h		21-30 g in 4 Wochen
Velbe	0,1-0,3 mg/die (i.v.)	1,2-3,6 mg/die in 500ml Intervall 48-72h		
Methotrexat	5-30mg/die (oral)	0,5-3mg/kg in 500ml	0,25-0,5mg/kg intrathekal	
Depostat	200mg/die	400mg/die		
VM 26		50mg/2. Tag		

Im folgenden wird der Einfluß der zytostatischen Behandlung auf die Überlebenszeit von Patientinnen mit primären Ovarialcarcinomen tabellarisch zusammengefaßt und dargestellt (Tabelle XI a). Innerhalb der Stadien T1 bis T3 wurden insgesamt 13 Patientinnen zytostatisch therapiert. Die mittlere Überlebenszeit dieses Kollektivs betrug 1 728 Tage, unter Berücksichtigung aller Therapieverfahren.

Selektiv nach Ergebnis des Resistenztestes wurden 5 Patientinnen behandelt. Die mittlere Überlebenszeit dieses Kollektivs betrug 1 9o2,2 Tage. Ohne Resistenztest wurden 3 Patientinnen behandelt, die mittlere Überlebenszeit dieser 3 Patientinnen betrug 3 158 Tage. Ohne zytostatische Therapie blieben 5 Patientinnen mit einer mittleren Überlebenszeit von 696 Tagen. Innerhalb dieses Kollektivs spielt nach unserer Ansicht die zytostatische Therapie keine Rolle, da der ausschlaggebende Therapiefaktor, wie schon vorher beschrieben, die Radikaloperation ist.

Tabelle XI a : Einfluß einer cytostatischen Therapie auf die Überlebensrate primärer Ovarialcarcinome der Stadien T1 - T3.

TNM Klassifikation	Überlebenszeit in Tagen		
	Zytostatika		Ohne Zytostatika
	mit Resistenztest	ohne Resistenztest	
1. T1NxMo			1975
2. T1NxMo			+ 542
3. T1NxMo		+ 3342	
4. T1NxMo	+ 2414		
5. T1NxMo	+ 2367		
6. T1NxMo			0
7. T1NxMo			+ 849
8. T1NxMo			+ 113
9. T2NxMo		279o	
1o. T2NxMo	341		
11. T2NxM1b		+ 3342	
12. T3NxMo	+ 1952		
13. T3NxMo	+ 2437		
Mittlere Überlebenszeit in Tagen	19o2,2	3158	696

+ = lebende Patientinnen

Innerhalb der Gruppe T4 NX Mo bis M1b wurden insgesamt 47 Patientinnen behandelt. Die mittlere Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug 593,3 Tage. 17 Patientinnen wurden nach Testergebnis behandelt mit einer mittleren Überlebenszeit von 728 Tagen. 8 Patientinnen dieser Gruppe waren bei Abschluß der Untersuchungen am Leben. 2o Patientinnen wurden chemotherapeutisch behandelt jedoch ohne Testergebnis. Innerhalb dieses Kollektivs betrug die mittlere Überlebenszeit 515 Tage. Von dieser Patientinnengruppe lebten nach Abschluß dieser Untersuchungen noch 2. Die Zweijahresüberlebensrate betrug 23,3 %. Die Fünfjahresüberlebensrate 14,8 %, das sind 7 Patientinnen von 47.

Ein Vergleich mit einer Patientinnengruppe, die ohne zytostatische Zusatztherapie blieben, war innerhalb der Untersuchungskollektive nicht möglich, da in der Gruppe, die ohne Chemotherapie blieben, alle Patientinnen enthalten sind, die primär keine Chance postoperativ für eine Zusatztherapie hatten (primäre Operationsmortalität). Daneben finden sich innerhalb dieser Gruppe 3 Patientinnen mit sehr hohen Überlebensraten, jedoch ist eine Aussage aufgrund der geringen Fallzahl und ein Vergleich zu den behandelten Kollektiven problematisch (Tabelle XI b).

Innerhalb der Gruppen T4 NX M1c wurden 18 Patientinnen chemotherapeutisch behandelt. 17 davon mit Test, eine ohne Test. Die nach Testergebnis behandelten Patientinnengruppe hatte eine mittlere Überlebenszeit von 367,82 Tagen; ein Vergleich mit anderen Kollektiven ist hier nicht möglich (Tabelle XI c).

Tabelle XI b : Einfluß einer cytostatischen Therapie auf die Überlebensrate primärer Ovarialcarcinome der Stadien T4NxMo - 1b

TNM Klassifikation	Überlebenszeit in Tagen		
	Zytostatika mit Resistenztest	Zytostatika ohne Resistenztest	ohne Zytostatika
1. T4NxMo			+ 1955
2. T4NxMo	+ 1678		
3. T4NxMo		222	
4. T4NxMo		529	
5. T4NxMo		41	
6. T4NxMo	127		
7. T4NxMo	+ 2o22		
8. T4NxM1a		1825	
9. T4NxM1a	365		
1o. T4NxM1b		9o	
11. T4NxM1b		42o	
12. T4NxM1b		1o4	
13. T4NxM1b		422	
14. T4NxM1b	+ 2238		
15. T4NxM1b	665		
16. T4NxM1b		+ 3277	
17. T4NxM1b		37	
18. T4NxM1b		4	
19. T4NxM1b			5
2o. T4NxM1b			0
21. T4NxM1b			1
22. T4NxM1b		23o	
23. T4NxM1b		755	
24. T4NxM1b	+ 493		
25. T4NxM1b		915	
26. T4NxM1b	253		
27. T4NxM1b		172	

28. T4NxM1b	85		
29. T4NxM1b			0
3o. T4NxM1b			8
31. T4NxM1b			28
32. T4NxM1b	367		
33. T4NxM1b		315	
34. T4NxM1b		247	
35. T4NxM1b		35o	
36. T4NxM1b		198	
37. T4NxM1b	45		
38. T4NxM1b	225		
39. T4NxM1b	29		
4o. T4NxM1b	+ 318o		
41. T4NxM1b			45o4
42. T4NxM1b			+ 956
43. T4NxM1b			53
44. T4NxM1b	+ 112		
45. T4NxM1b	+ 311		
46. T4NxM1b		+ 147	
47. T4NxM1b	+ 173		
Mittlere Überlebens-zeit in Tagen	727,6	515	769

\+ lebende Patientinnen

Tabelle XI c : Einfluß einer cytostatischen Therapie auf die Überlebensrate primärer Ovarialcarcinome der Stadien T4Nx - 1M1c

TNM Klassifikation	Überlebenszeit in Tagen		
	Zytostatika mit Resistenz-test	Zytostatika ohne Resistenz-test	Ohne Zytostatika
1. T4NxM1c	376		
2. T4NxM1c	77		
3. T4NxM1c			75
4. T4NxM1c	4o		
5. T4NxM1c	34		
6. T4NxM1c	416		
7. T4NxM1c	539		
8. T4NxM1c	51o		
9. T4NxM1c	115		
1o. T4NxM1c	6o5		
11. T4NxM1c	211o		
12. T4NxM1c	135		
13. T4NxM1c	95		
14. T4NxM1c	11		
15. T4NxM1c			79
16. T4N1M1c		546	
17. T4N1M1c	14o		
18. T4N1M1c	82o		
19. T4N1M1c	13		
2o. T4N1M1c	+ 217		
Mittlere Überlebens-zeit in Tagen	367,82		

+ = lebende Patientinnen

Zum Schluß sind noch einmal die Behandlungsergebnisse und die mittleren Überlebenszeiten aller Ausbreitungsstadien tabellarisch zusammengefaßt. Die Zahlen resultieren aus der Kombination aller Therapiefaktoren (Tabelle XII).

Innerhalb der Stadien T1 bis T3 NX M1b beträgt die mittlere Überlebenszeit der primären Ovarialcarcinome 1 728 Tage. Die Zweijahresüberlebensrate 69,23 %, die Fünfjahresüberlebensrate 61,5 %. Innerhalb der Gruppe T4 NX Mo bis M1b beträgt die mittlere Überlebenszeit 593,3 Tage. Die Zweijahresüberlebensrate sinkt auf 23,3 % ab, das sind 11 von 47 Patientinnen. Die Fünfjahresüberlebensrate sinkt auf 14,8 %, das sind 7 von 47 Patientinnen.

Eine weitere Verschlechterung des Ergebnisses ist in der Gruppe T4 NX M1c zu finden, hier beträgt die mittlere Überlebenszeit 347,6 Tage. Nach 2 Jahren waren 2 von 2o Patientinnen am Leben, nach 5 Jahren lediglich noch eine Patientin.

Tabelle XII : Mittlere Überlebenszeit und Überlebensrate der primären Ovarialcarcinome.

Stadien	Mittlere Überlebenszeit in Tagen	Mittlere Überlebensrate	
		2 Jahre	5 Jahre
T1-T3NxM1b	1728	9 von 13 (69,23 %)	8 von 13 (61,5 %)
T4NxMo-1b	593,3	11 von 47 (23,3 %)	7 von 47 (14,8 %)
T4NxM1c	347,6	2 von 2o	1 von 2o
T4NxMo-1c		13 von 67 (19,4 %)	8 von 67 (11,9 %)
xT1-T4		22 von 8o (27,5o %)	16 von 8o (2o %)

In einer abschließenden tabellarischen Übersicht werden noch einmal für alle überlebenden Patientinnen aller Ausbreitungsstadien die Therapiefaktoren, die Überlebenszeiten und der Zustand der Patientinnen bei der letzten Kontrolluntersuchung (Stichtag 31. 12. 197o) zusammengefaßt. Hierbei zeigte es sich, daß von 26 Patientinnen bei 4 Patientinnen eine Progredienz besteht mit Ascites beziehungsweise Pleuraergußbildung und Ausbreitung der Metastasierung bis in die Bauchhaut. Alle anderen Patientinnen sind beschwerdefrei (Tabelle XIII).

Tabelle:XIII

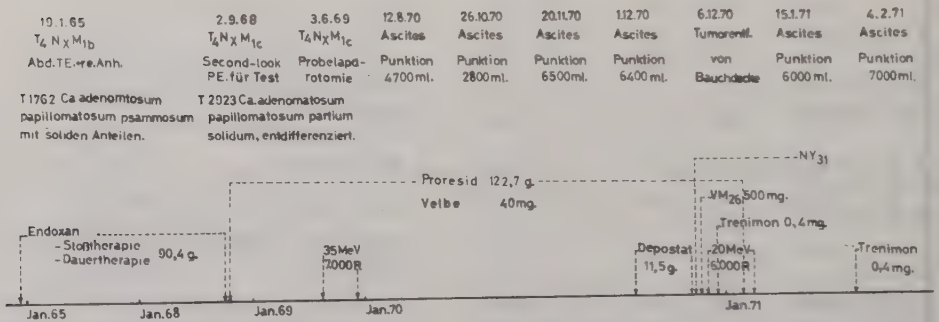
Therapiefaktoren, Überlebenszeiten und Zustand bei der letzten Kontrolluntersuchung (Stichtag 31. 12. 197o) aller lebenden Patientinnen.

Nr.	Histologische Diagnose	TNM	Operation	Rö r	Ra mgelh	Au^{198} m C
1	Adeno Ca., Pseudomucin-kystom	$T_1N_xM_o$	Tumorexstirpation			
2	Ca. adenomatosum	"	Tumorexstirpation	3o4o	2ooo	
3	Ca. adeno. + papillomat.	"	Abd. TE + bd. Anh.			14o
4	Ca. adeno. + papill. entdiff.	"	Supravag. TE + bd. Anh.	3o6o	2ooo	14o
5	Ca. adeno. + papill. entdiff.	"	Abd. TE + bd. Anh.	4ooo	2ooo	
6	Ca. tubulare überwiegend Kystom, teils solide	"	Abd. TE + re. Anh.			125
7	Ca. adenomat. (endometrioid)	$T_2N_xM_{1b}$	Abd. TE + bd. Anh.	3o6o	2ooo	
8	Ca. adeno. + papillomat.	$T_3N_xM_o$	Abd. TE + bd. Anh.	3ooo	2ooo	
9	Ca. adeno. + papill. teils solide	"	Abd. TE + bd. Anh.	28oo	2ooo	14o
1o	Ca. adeno. papill. psammo.	$T_4N_xM_o$	Abd. TE + re. Anh.	648o	2ooo	
11	Ca. adenomatosum	"	Entd. re. Anhänge	4o4o	4ooo	28o
12	Ca. solid. entdiff.	"	Abd. TE + bd. Anh.	3o6o	2ooo	14o
13	Ca. papill. psammo.	$T_4N_xM_{1b}$	Explorativ Lap.			
14	Ca. adeno. papillomat.	"	Explorativ Lap., Netzresekt.			
15	Ca. adeno. partim. solid. entdiff.	"	Abd. TE + re. Anh.	7ooo		
16	Ca. adeno. entdiff.	$T_4N_xM_{1b}$	Abd. TE + bd. Anh.			
17	Ca. solid. entdiff.	"	Entd. re. Anh.	4ooo TC		
18	Ca. adeno. partim solid.	"	Abd. TE + bd. Anh.	36oo	2ooo	
19	Adenokystom carc., teils entdiff.	"	Abd. TE + bd. Anh.			
2o	Ca. adeno. papill. entdiff.		Entf. bd. Adnexe, Netzresektion			
21	Ca. adenomat. psammosum, part. solid. entdiff.	"	Entfern. li. Anh.			
22	Entdiff. Ca.	$T_4N_xM_{1c}$	Explorativ Lap.			
23	Granulosazelltumor	$T_4N_xM_o$	Abd. TE + bd. Anh.	6136	2ooo	
24	Granulosazelltumor	$T_4N_xM_{1b}$	Tumorexstirpation Mitnahme des Rectum, Anus praeter	355o	2ooo	
25	kleinzelliges Sarkom	$T_2N_xM_o$	Entfern. bd. Anh.	9ooo		
26	kleinzelliges Sarkom	$T_4N_xM_{1b}$	Abd. TE + re. Anh.	448o	2ooo	

\+ Cytostatica nach Testergebnis

ostatica	Überlebenszeit (Tage)	Alter	Untersuchungsergebnis der letzten Kontrolle
	542	67	kein REZ
3,6 g Endoxan	3342	55	kein REZ
9,7 g Endoxan	2414	54	kein REZ (Auskunft des Hausarztes)
2,2 g Endoxan	2367	68	kein REZ
	849	6o	kein REZ
	113	55	kein REZ
2,o g Endoxan	3342	57	kein REZ
1,9 g Endoxan	1952	46	kein REZ (Auskunft des Hausarztes
9,omg Trenimon	2437	52	kein REZ
9,4 g Proresid, 2,o g Depostat	1678	24	kein REZ
2,o g Endoxan	2o22	45	kein REZ
	1955	53	kein REZ (Auskunft des Hausarztes)
3,3 g NY	493	43	kein REZ
o mg Endoxan	147	56	kein REZ
o,4 g Endoxan	2238	5o	Progredienz, Ascites, Hautmetastase mit Spontanfistel des Ileum
66,4 g Endoxan	318o	6o	kein REZ (Auskunft des Hausarztes)
	956	58	kein REZ (Auskunft des Hausarztes)
2,8 g Endoxan	3277	54	kein REZ
62,2 g Proresid oo mg VM_{26}	311	74	kein REZ
11,5 g Depostat So mg VM_{26} 54 g NY	112	66	Progredienz, Ascites
18 g Endoxan oo mg VM_{26}	173	46	Progredienz, Ascites, Ileus Anus praeter
32,8 g Endoxan oo mg VM_{26}	217	56	Progredienz, Pleuraerguß
	2318	45	kein Rezidiv
8,8 g Proresid	234o	56	kein Rezidiv
	438o	41	kein REZ
2,o g Endoxan	3451	45	kein REZ

Zum Verständnis unseres allgemeinen therapeutischen Verhaltens bei fortgeschrittenen Ovarialcarcinomen sei der Fall einer 5ojährigen Patientin mit einem Carcinoma adenomatosum papillomatosum mit soliden Anteilen beschrieben (Abb. 3).



Resistenzwandel unter cytostatischer Therapie

Testmaterial	19.1.65	2.9.68	3.6.69	12.8.70	26.10.70	20.11.70	15.1.71	4.2.71
	Ca.gew.	Ca.gew.	Ascites	Ascites	Ascites	Ascites	Ascites	Ascites
Endoxan	+	neg	neg	neg	+	neg	+	neg
Trenimon	neg	+	+	neg	neg	neg	neg	neg
Thio-Tepa		neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
Methotroxat		neg	+	neg		neg	neg	neg
Proresid	neg	+	+	+	+	+	+	+
VB74		+						
VM26		+	neg	neg	+	+	neg	neg
Velbe		+	+	+	+	+	+	+
Progesteron		neg	neg	neg	+	neg	neg	+
Norgestrel		neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg

Abb. 3: Therapieschema einer 5ojährigen Patientin mit Ovarialcarcinom der Gruppe T4 NX M1c.

Bei der primären Operation am 19. 1. 1965 war der Ausbreitungsgrad des Tumors T4 NX M1b. Operativ war die abdominale Totalexstirpation des Uterus unter Mitnahme der rechten Anhänge möglich, die linken waren bei einer vorausgegangenen Operation entfernt worden. Im gesamten Bauchraum fand sich eine kleinknotige Metastasierung mit einer Metastase im Sigmabereich. Ein Teil des Operationsmaterials wurde ausgepflanzt; der Resistenztest ergab lediglich eine Sensibilität gegen Endoxan, die Patientin wurde von Januar 1965 bis September 1968 zunächst mit Stoßtherapie, dann mit Dauertherapie mit insgesamt 9o,4 g Endoxan behandelt. Sie blieb über 3 Jahre rezidivfrei. Im September 1968 wurde palpatorisch ein Rezidiv diagnostiziert. Die danach durchgeführte Second look-Operation zeigte eine weitere Ausbreitung in die Bauchhaut, so daß die Klassifizierung jetzt T4 NX M1c war. Gleichzeitig fand man histologisch eine Zunahme des Entdifferenzierungsgrades des Carcinoms. Das ausgepflanzte Operationsmaterial zeigte außerdem einen Resistenzwandel. Der Tumor war nun gegen Endoxan resistent. Es fand sich eine Sensibilität gegen Trenimon, Proresid, VB 74 und VM 26 sowie gegen Velbe. Wir führten nun von September 1968 bis einschließlich Januar 1971 eine Proresidtherapie durch mit insgesamt 122,7 g. Die Patientin erhielt außerdem 4o mg Velbe. Im Juni 1969 erneute Probelaparatomie wegen weiterer Progredienz. Dabei wird ein etwa faustgroßer Tumor unterhalb der Bauchdecke mit Metastasierung in die Muskulatur und die Bauchdecke teilweise entfernt. Anschlies-

send erfolgte eine Nachbestrahlung mit Supervolttherapie (35 Mega Volt). Die Röntgendosis betrug 7 ooo r. Bis August 197o war die Patientin relativ beschwerdefrei. Sie stand unter laufender Kontrolle. Im August kam es zum Auftreten von Aszites. Es erfolgte zunächst eine Punktion von 4 7oo ml. Der Aszites wurde erneut ausgepflanzt. Dabei zeigte sich ein erneuter Resistenzwandel. Es fand sich jetzt lediglich eine Sensibilität des Tumoraszites gegen Proresid und Velbe. Alle anderen getesteten Substanzen zeigten keine Wirkung. Die Proresidtherapie wurde aufgrund dieses Ergebnisses weitergeführt. Am 26. 1o. 197o erneute Punktion von 2 8oo ml. Am 2o. 11. 197o Punktion von 65oo ml Aszites, am 1. 12. 197o erneut Punktion von 6 4oo ml Aszites. In allen durchgeführten Resistenztesten zeigte sich Proresid sensibel, so daß die Behandlung weiterhin fortgesetzt wurde. Das Punktat vom 26. 1o. zeigte gleichzeitig noch eine Sensibilität gegen Progesteron. Wir schlossen deshalb eine Behandlung mit 1,5 g Depotstat an. Am 6. 12. 197o erneute Tumorbildung im Bereich der Bauchdecke. Der Tumor wird entfernt. Die Exstirpationsstelle wird mit 5 ooo r (2o Mega Volt) bestrahlt. Gleichzeitig erhielt die Patientin nach Testergebnis vom 2o. 11. 197o 5oo mg VM 26. Bei den Aszitespunktionen erfolgte eine jeweilige Instillation von Trenimon von o,4 mg. In der Folgezeit mußte nun in 4wöchigen Abständen eine Punktion erfolgen, wobei im Durchschnitt 6 ooo ml Aszites abpunktiert wurden. Trotz der enormen Aszitesbildung war die Patientin bis Februar 1971

in relativ gutem Allgemeinzustand. Im März 1971 kam es im Bereich der bestrahlten Hautmetastase zu einer Fistelbildung mit anschließender Ileumperforation in dem Fistelbereich. Eine chirurgische Versorgung war innerhalb des Bestrahlungsbereiches nicht möglich. Die Patientin steht seit dieser Zeit in stationärer Behandlung, wobei zur Zeit lediglich eine symptomatische Therapie erfolgt.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Altersverteilung bei Patientinnen mit primären malignen Ovarialtumoren (Tabelle XIV).

Bei dem von uns untersuchten Patientinnenkollektiv fanden sich 43,o1 % aller Patientinnen in der Altersgruppe zwischen 51 und 6o Jahren. Dies stimmt mit den Befunden einer ganzen Reihe von Untersuchern überein (Tabelle XIV). Lediglich bei PARKER und PARKER (22) findet sich der Altersgipfel zwischen 41 und 5o Jahren. Bei ARTNER und BECK (2) sowie bei BENNINGTON und FREGUSON (4) liegen die Maxima der Altersverteilungskurve zwischen 61 und 74 Jahren.

Tabelle: XIV Gipfel der Altersverteilung bei Patientinnen mit primären, malignen Ovarialtumoren.

	Zahl der Fälle		Jahre
TAPAN, A.	313	Prim.malig. Ovarialtumor	55 - 6o
Waltraud CLAUSNITZER	361	Prim.malig. Ovarialtumor	51 - 6o
BENNINGTON, FREGUSON	158	Prim.malig. Ovarialtumor	65 - 74
Mc GARRITY	415	Prim.malig. Ovarialtumor	5o - 6o
BUKA, Mac FARTANE	223	Prim.malig. Ovarialtumor	51 - 6o
PARKER R., PARKER C.	262	Prim. Ovarialca.	41 - 5o
AURE, HOEG	99o	Prim. Ovarialca.	5o - 6o
POMERANCE, MOLTZ	128	Prim. Ovarialca.	5o - 59
ARTNER, BECK	153	Prim. Ovarialca.	61 - 7o

Statistische Aufteilung primärer maligner Tumoren nach histologischen Gesichtspunkten (FIGO).

ARTNER und BECK (2) finden in dem von ihnen untersuchten Material 38 % seröse Kystadenocarcinome, 3 % beträgt die Rate der endometrioiden Carcinome, 45 % der von Ihnen untersuchten primären Ovarialtumoren waren undifferenzierte Carcinome. An einem Material von 214 untersuchten Tumoren finden BUKA und Mc FARLANE (5) 18 % seröse Kystadenocarcinome und 66 % Adenocarcinome. Bei 7 % ihrer untersuchten Tumoren handelt es sich um undifferenzierte Carcinome. Mc GARRITY (17) klassifiziert 44,5 % seiner primären Ovarialcarcinome als seröse Kystadenocarcinome bei einem Material von 415 untersuchten Fälle. 23,2 % sind endometrioide Carcinome; bei 4,5 % seines untersuchten Materials handelt es sich um entdifferenzierte Carcinome. LONG und TAYLOR (15) finden an einem untersuchten Material von 12o Fällen 4o % seröse Kystadenocarcinome, 16,7 % ihres untersuchten Materials sind endometrioide Carcinome. Die Rate der entdifferenzierten Ovarialcarcinome in ihrem Kollektiv beträgt 6,7 %. PARKER und PARKER (22) untersuchten 284 Fälle und fanden dabei 55 % seröse Kystadenocarcinome. 8 % mucinöse Kystadenocarcinome, Adenocarcinome 21 %. Bei 6 % ihres untersuchten Materials handelte es sich um entdifferenzierte Carcinome des Ovars. AURE und HOEG (3) finden bei einem untersuchten Material von 99o Fällen 28,6 % seröse Kystadenocarcinome, 12,4 % mucinöse Kystadenocarcinome. 2o,8 % beträgt die Rate der

endometrioiden Carcinome. 15,7 % ihres untersuchten Materials beträgt die Rate der entdifferenzierten Ovarialcarcinome. KENT und Mc KAY (12) untersuchten 316 Fälle, davon waren 66,34 % seröse Kystadenocarcinome, 17,7 % mucinöse Kystadenocarcinome. 9,3 % ihres Materials bestand aus entdifferenzierten Ovarialcarcinomen. TAPAN (29) untersuchte 313 Fälle, er fand dabei 49,9 % seröse Kystadenocarcinome, 27,5 % Adenocarcinome und 4,1 % entdifferenzierte Ovarialcarcinome. Bei seinem Material betrug der Anteil der unklassifizierten Tumoren 6,72 %. KETTEL und ELKIN (11) untersuchten ein Kollektiv von 66 Patientinnen und fanden dabei 37,5 % seröse Kystadenocarcinome, 1o % mucinöse Kystadenocarcinome; bei 4o,5 % ihres untersuchten Materials handelt es sich um Adenocarcinome. Der Anteil der entdifferenzierten Carcinome betrug 9 %. MUNNELL und JACOX (19) untersuchten 148 Fälle, dabei handelte es sich in 7o,35 % um seröse Kystadenocarcinome. Der Anteil der entdifferenzierten Ovarialcarcinome betrug 5,36 %. 6,7 % ihres Materials bestand aus unklassifizierten Tumoren. Van ORDEN (31) untersuchte 148 primäre maligne Ovarialtumoren und fand dabei 53,6 % seröse Kystadenocarcinome. 15,41 % betrug die Rate der mucinösen Adenocarcinome. 3,35 % der Tumoren bestand aus endometrioiden Carcinomen. 19,43 % seines untersuchten Materials betrug die Rate der entdifferenzierten Ovarialcarcinome. In seiner Statistik sind außerdem Dysgerminome und Teratome enthalten. CARTER (6) untersuchte 96 Patientinnen mit primären malignen Ovarialtumoren und fand dabei 35,36 % seröse Kystadeno-

carcinome, 14,56 % mucinöse Kystadenocarcinome. 22,32 % seines untersuchten Materials bestand aus Adenocarcinomen, der Anteil der entdifferenzierten Ovarialcarcinome betrug 15,6 %. 5 % seines Materials bestand aus Dysgerminomen, Thekomen, Teratomen. PFLEIDERER (23) untersuchte 156 Fälle und fand dabei 46,72 % seröse Kystadenocarcinome, 7,68 % mucinöse Kystadenocarcinome; 1o,24 % seines Materials betrug die Rate der endometrioiden Carcinome. Der Anteil der entdifferenzierten Ovarialtumoren betrug 27,52 % (Tabelle XV).

Bei dem von uns untersuchten Material von 93 Patientinnen fanden wir 2o,33 % überwiegend differenzierte Adenocarcinome, Adenocarcinome mit überwiegend entdifferenzierten Anteilen bildeten 58,85 % aller untersuchten Tumoren. In der Gruppe der Sonderformen betrug die Rate der Sarkome 3,21 %, Granulosazelltumoren fanden sich in 9,63 % aller Fälle. Unter dem von uns untersuchten Material fand sich ein Fall eines entdifferenzierten Plattenepithelcarcinoms, offenbar von einer Dermoidcyste ausgehend. Lediglich 6 Fälle des Gesamtmaterials waren verkrebste Kystome, 3 davon vom mucinösen Typ und 3 vom serösen Typ.

Vergleicht man die Untersuchungsergebnisse aller Autoren so fällt auf, daß trotz einheitlicher Klassifikation nach den Empfehlungen der FIGO offenbar Schwierigkeiten in der Zuordnung der Adenocarcinome bestehen. 6 Autoren verwenden den Begriff Adenocarcinom überhaupt nicht und

klassifizieren offenbar ihr gesamtes Material unter dem Begriff seröse Kystadenocarcinome, oder verwenden lediglich den von uns schon vorher diskutierten Begriff "endometrioide Carcinome". Als weiterer Faktor, der die Vergleichbarkeit der einzelnen Resultate beeinträchtigt, kommt hinzu, daß über die Hälfte der in der Tabelle aufgeführten Autoren in ihrem gesamten Material primäre Ovarialtumoren aufführen, deren maligne Wertigkeit kaum zu vergleichen ist, insbesondere sind dabei die Granulosazelltumoren, Metamesonephrome, Dysgerminome, Teratome mit maligner Entartung und Thekome zu berücksichtigen.

Tabelle:XV Statistische Aufteilung primärer maligner Ovarialtumoren nach histologischen Gesichtspunkten (FIGO).

	ARTNER, BECK	BUKA, Mc FARLANE	Mc GARRITY	LONG, TAYLOR	PARKER, PARKER	AURE, HOEG
Seröse Cystadenoca.	5o (38 %)	38 (18 %)	185 (44,5 %)	48 (4o %)	144 (55 %)	283 (28,6 %)
Mucinöse Cystadenoca.	11 (8 %)	2o (9 %)	5o (12,o %)	13 (1o,8 %)	22 (8 %)	126 (12,4 %)
Endometrioide Carcinome	4 (3 %)		96 (23,2 %)	2o (16,7 %)		2o5 (2o,8 %)
Adenocarcinome		14o (66 %)			53 (21 %)	
Granulosazell-Ca.			17 (4,2 %)	7 (5,8 %)		
Entdifferenzierte Ca.	6o (45 %)	16 (7 %)	19 (4,5 %)	8 (6,7 %)	17 (6 %)	155 (15,7 %)
Metamesonephrome	8 (6 %)			9 (7,5 %)		63 (6,2 %)
Dysgerminome			6 (1,5 %)	3 (2,5 %)		
Maligne Teratome				5 (4,2 %)	8 (3 %)	
Plattenepithel-Ca.			3 (o,7 %)			
Thecoma			6 (1,5 %)	4 (3,3 %)		
Sarkome						
Andere					1o (4 %)	
Unklassifizierte			33 (7,9 %)	3 (2,5 %)		
Gesamt	133	214	415	12o	284	99o

T, Mc KAY	TAPAN A.	KEETEL, ELKIN	MUNNELL, JACOX	Van ORDEN	CARTER	PFLEIDERER
(66,34 %)	156 (49,9 %)	25 (37,5 %)	1o5 (7o,35 %)	8o (53,6 %)	34 (35,36 %)	73 (46,72%)
(17,7 %)	17 (5,4 %)	7 (1o,5 %)	15 (1o,o5 %)	23 (15,41%)	14 (14,56 %)	12 (7,68%)
				5 (3,35%)		16 (1o,24%)
	86 (27,5 %)	27 (4o,5 %)			18 (22,32 %)	
(4,65 %)	11 (3,5 %)	1	1o (6,7 %)	7 (4,69%)	1o (1o,4 %)	11 (7,o4%)
(9,3 %)	13 (4,1 %)	6 (9,o %)	8 (5,36 %)	29 (19,43%)	15 (15,6 %)	43 (27,52%)
	2			2 (1,34%)	2 (2,o8 %)	
	3			2 (1,34%)	2 (2,o8 %)	
	3					
					1 (1,o4 %)	
	3					
	2					
	21 (6,72 %)		1o (6,7 %)			1
6	313	66	148	148	96	156

Ein weiteres Problem im Hinblick auf die prognostische Wertigkeit und die Malignitätspotenz der einzelnen Tumoren bildet der Differenzierungsgrad der primären Ovarialcarcinome. Wir sind mit einer ganzen Reihe von Autoren (Tabelle XVI) der Ansicht, daß mit zunehmendem Entdifferenzierungsgrad die Malignitätspotenz steigt und damit die Prognose sich wesentlich verschlechtert. Aufgrund dieser Tatsache haben wir bei der Klassifikation unseres eigenen Materials darauf Rücksicht genommen.

Aus der Gegenüberstellung der Einteilung von 3 Autoren geht hervor, daß mit zunehmender Entdifferenzierung die Fünfjahresüberlebenszeit von maximal 83 % bis auf Null absinkt, wohingegen die Metastasehäufigkeit zunimmt (Tabelle XVI). So klar die Einteilung in verschiedene Differenzierungsgrade auf den ersten Blick erscheint, so problematisch dürfte sie sein. Unseres Erachtens wäre es sinnvoller die primären Adenocarcinome des Ovars lediglich in 2 Gruppen zu klassifizieren: 1) solche, die differenziert sind; 2) findet sich in den Serienschnitten auch nur ein geringer anaplastischer Anteil, so sollte man den Tumor nach dem Anteil klassifizieren, der die höchste Malignitätspotenz aufweist.

Es ergeben sich daraus lediglich zwei Untergruppen: differenzierte und entdifferenzierte. Wir halten diesen Punkt für äußerst wichtig, da in den wenigsten Fällen bei sehr großen Ovarialtumoren Serienschnitte

angefertigt werden, so daß die histologische Klassifikation,besonders der Versuch einer semiquantitativen Einteilung, nach überwiegend differenzierten oder entdifferenzierten Anteilen zumindest problematisch erscheint.

Tabelle: Beziehung des Differenzierungsgrades, Prognose und Metastasenhäufigkeit primärer Ovarialcarcinome.
XVI

	Differenzierungsgrad		Zahl der Fälle	Fünfjahres-Überlebenszeit in Prozent	Metastasehäufigkeit in Prozent
ALLAN und HERTIG	Grad	I	63	65,1	31,o
		II	91	37,4	54,3
		III	69	7,2	74,4
Van ORDEN	Grad	I	6	83	
		II	57	33	
		III	67	12	
		IV	7	0	
KENT und Mc KAY	Grad	I	83	65,o	
		II	131	42,7	
		III	115	1o,4	
	ohne Einteilung		2o	25,o	

Neben der histologischen Struktur des primären Ovarialcarcinoms ist die klinische Ausbreitung von noch größerer Wichtigkeit im Hinblick auf die Prognose der Erkrankung.

Die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren ist ebenso problematisch wie die schon vorher erwähnte histologische Klassifikation, da verschiedene Untersucher meistens verschiedene klinische Klassifikationen benutzen. Wir haben in der oben beschriebenen Tabelle XVII lediglich die Untersucher berücksichtigt, die sich an die Stadieneinteilung nach Empfehlungen der FIGO halten. Auf die Probleme der Vergleichbarkeit zwischen der TNM-Klassifikation der UICC und den Klassifikationsempfehlungen der FIGO wurde schon in der Einleitung hingewiesen. ARTNER und BECK (2) finden bei einem Material von 153 Patientinnen für die Stadien I a bis I b insgesamt 25 %,innerhalb der Gruppen II a und II b finden sich 2o %, die Gruppe III zeigt 43 %, während im Stadium IV lediglich 12 % aller Patientinnen diagnostiziert wurden. Vergleicht man diese Ergebnisse mit unserem Material, wobei wir nach der UICC-Klassifikation bei der Gruppe T4 NX Mo bis M1c 81 % unseres Gesamtmaterials finden, so fällt die Diskrepanz mit 12 % der oben erwähnten Autoren auf. Faßt man jedoch die Stadien II b bis IV zusammen der Autoren ARTNER und BECK (2), so kommen auch sie auf eine Zahl von 72 %. Mc GARRITY (17) untersuchte 415 Patientinnen. In den Gruppen I a

Tabelle: XVII Stadienhäufigkeit primärer maligner Ovarialtumoren (Klassifikation nach Figo)

FIGO		ARTNER, BECK	Mc GARRITY	PARKER, PARKER	AURE, HOEG	KENT, Mc KAY	TAPAN A.	MUNNELL, JACOX	CARTER	LONG, JOHNSON
Stadien	I a	29 (19)	99 (23,9)	63 (24)	294 (29,7)		47 (14,57)			
	b	9 (6)	25 (6,o)		82 (8,2)	12o	11 (3,41)	56	(22)	18 (13)
	c				54 (5,5)		5 (1,5o)			
Stadium	II a	5 (3)	13 (3,1)	16 (6)	54 (5,5)	39	5o (15,oo)			
	b	26 (17)	42 (1o,o)		18o (18,3)		89 (27,52)	11	(5)	4 (2,9)
Stadium	III	65 (43)	117 (28,2)	33 (13)	226 (22,8)	7o	71 (22,o1)	25	(1o)	35 (24)
Stadium	IV	19 (12)	55 (13,2)	15o (57)	1oo (1o,1)	12o	5 (1,5o)	56	(63)	89 (61)
ohne Stadien			2 (o,5)							
Gesamt		153 prim.Ovarial-ca.	415 prim.malig. Ovarialtum.	262 prim.Ovarial-ca.	99o prim.Ovari-alca.	349 prim.Ovarial-ca.	278 prim.malig. Ovarialtum.	148 prim.Ovarial-ca.	1oo prim.malig. Ovarialtum.	146 prim.Ovarial-ca.

Die Zahlen in Klammern bedeuten Prozent.

bis I b finden sich 29,9 % aller Fälle, die Gruppe II a, II b 13 %, während die Gruppe III und IV insgesamt 41,4 % aller behandelten Patientinnen auf wiesen. PARKER und PARKER (22) finden bei ihrem untersuchten Material von 262 Patientinnen 57 % in der Gruppe IV. Nimmt man die Gruppe III noch hinzu, so ergeben sich daraus 7o % für die Stadien III und IV zusammen. AURE und HOEG (3) untersuchten 99o Patientinnen; für die Gruppen III und IV zusammen ergeben sich 32,9 %.

Nimmt man die Gruppe II b hinzu, so ergibt das eine Zahl von 51,2 %. Die niedrigste Rate von Patientinnen mit Ausbreitungsstadium der Gruppe IV gibt TAPAN mit 1,5o % an. Faßt man jedoch bei ihm die Gruppe II b und III zusammen, so ergeben sich hier zusammen 49,5 %. CARTER (6), LONG und JOHNSON (14) finden bei ihrem untersuchten Patientinnenkollektiv 63 beziehungsweise 61 % aller Patientinnen in der Gruppe IV. Zusammengefaßt kann gesagt werden, daß nach den statistischen Angaben der oben beschriebenen Untersucher zwischen 41 bis 85 % aller untersuchten Patientinnen in den fortgeschrittenen klinischen Stadien III und IV (FIGO) zu ersten Behandlung kommen.

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN DER FÜNFJAHRESÜBERLEBENSRATE IN PROZENT UND DER HISTOLOGISCHEN KLASSIFIKATION UND DER KLINISCHEN AUSBREITUNG PRIMÄRER OVARIALCARCINOME.
(s. Tabelle XVIII)

Vergleicht man die Fünfjahresüberlebensraten und ihre Beziehung zu der histologischen Struktur der beschriebenen Ovarialcarcinome, so findet sich zunächst ein erstaunliches Resultat. Mucinöse Kystadenocarcinome zeigen offenbar die günstigsten Ergebnisse zusammen mit den endometrioiden Carcinomen. Das Ergebnis erstaunt zunächst etwas. Innerhalb der histologischen Klassifikation sind jedoch die klinischen Ausbreitungsstadien nicht enthalten, die unseres Erachtens eine größere Rolle im Hinblick auf die Prognose der Ovarialcarcinome haben als die primäre Histologie. Bei den überwiegend entdifferenzierten Carcinomen liegen die Zahlen im erwarteten Rahmen. Hier schwanken die Fünfjahresergebnisse unabhängig von der klinischen Ausbreitung von Null bis 28,5 %.

Tabelle: Histologische Einteilung und Fünfjahres-Überlebensraten in Prozent.
XVIII

	Seröse Cystadenoca.	Mucinöse Cystadenoca.	Endometrioide Ca.	Granulosazell Ca.	Entdifferenzierte Ca.	Metamesonephrome
ARTNER, BECK	35	4o			9	25
Mc GARRITY	26,2	61,1	24,7		28,5	
KENT, McKAY	36	46	62	2o	17	33
TAPAN A.	53,3	55,8	41,5	9o,o	O	
MUNNELL	35	7o		62	O	
ALLAN, HERTIG	35,7	47,1	3 von 3		18,2	25,o
Van ORDEN	28	26	2 von 5		7	

KLINISCHE STADIEN UND FÜNFJAHRESÜBERLEBENSRATEN
(s. Tabelle XIX).

Für die Stadien I a bis I c findet man Überlebensraten, die von 5o bis 83,3 % schwanken. Auch für die Stadien II a bis II b sind die Fünfjahresüberlebensergebnisse noch relativ günstig und liegen um etwa 6o %. Mit zunehmender klinischer Ausbreitung sinkt die Überlebenschance beim Stadium III, wo die Angaben der einzelnen Autoren von 3,6 bis 4o % maximal variieren. Für das Stadium IV der FIGO Einteilung finden sich lediglich noch mittlere Fünfjahresüberlebensraten zwischen Null und 13 %. Da unser Material nach den Empfehlungen der UICC anhand des TNM-Systems klassifiziert wurde, sind unsere Zahlen nur bedingt vergleichbar. Dies mag am Beispiel der Gruppe III FIGO demonstriert werden, die alle TNM Stadien enthält von T1 M1b bis T4 NX M1b. Es können also innerhalb der Gruppe III nach FIGO Klassifikation völlig verschiedene therapeutische Möglichkeiten bestehen und damit unterschiedliche Prognosen, wohingegen die TNM Klassifikation sich präziser an den operativen Möglichkeiten orientiert. Innerhalb der Gruppen T1 bis T3 NX M1 b finden sich mittlere Überlebenszeiten von 1728 Tagen, das bedeutet eine Fünfjahresüberlebensrate von 61,5 %. Diese sinkt ab innerhalb der Gruppe T4 NX Mo bis M1b auf 14,8 % und wird noch ungünstiger bei Auftreten von Metastasen außerhalb des Abdomens innerhalb der Gruppe T4 NX M1c, wo die mittlere

Tabelle: Klinische Stadien und Fünfjahres-Überlebensraten in Prozent.
XIX

	ARTNER, BECK		KENT, McKAY	BUKA, Mac FARLANE	TAPAN A.	MUNNELL	SZABO
Stadium I a	46,2	5o			61,9		
b	66,6		53,4	57,1	44,4	73	83,3
c					25,o		
Stadium IIa	6o,o	27,3	59,o	5o,o	41,8	68	52,1
b	0				2o,5		
Stadium III	3,6		4o,o	26,5	17,7	31	15,o
Stadium IV	0		1o,o	4,5		13	0
alle Stadien	2o		36,4	31,o	32,5	4o	34,4

Überlebenszeit lediglich 347,6 Tage für unser Kollektiv beträgt. Dabei ist von 2o Patientinnen nach 5 Jahren nur noch eine am Leben. Zusammengefaßt für alle Ausbreitungsstadien T4 NX Mo bis M1c beträgt die Fünfjahresüberlebensrate 11,9 %.

THERAPEUTISCHE FAKTOREN UND IHR EINFLUß AUF DIE FÜNF-JAHRESÜBERLEBENSRATE PRIMÄRER MALIGNER OVARIALTUMOREN.

Bis heute findet man bei allen Untersuchern kein einheitliches therapeutisches Verhalten. Je nach Auffassung des einzelnen Untersuchers liegen die Schwerpunkte der jeweiligen Therapie entweder im operativen Vorgehen, bei überwiegend konservativ eingestellten Kliniken mehr auf dem röntgenologisch-radiologischen Sektor beziehungsweise cytostatischen Sektor. Letzten Endes benutzen jedoch alle Untersucher alle Methoden, so daß die therapeutischen Ergebnisse nur als Ergebnis aller Maßnahmen zu werten sind. Es kann sich im folgenden also nur um einen Versuch handeln, therapeutische Tendenzen aufzuzeigen und kritisch zu bewerten.

Operative Therapie

Innerhalb der klinischen Stadien T1 bis T3 konnte bei 1o Patientinnen die abdominale Totalexstirpation beziehungsweise supravaginale Totalexstirpation des Uterus mit beiden Anhängen durchgeführt werden. Hierbei betrug die Fünfjahresüberlebensrate 7o %. Von 3 Patientinnen überlebte lediglich eine die Fünfjahresgrenze, bei der nur die Tumorexstirpation oder die Entfernung beider Anhänge möglich war. Innerhalb der Stadien T4 konnte bei 2o Patientinnen die abdominale Totalexstirpation beziehungsweise

supravaginale Totalexstirpation des Uterus mit beiden Anhängen durchgeführt werden. Hierbei betrug die Fünfjahresüberlebensrate 3o %. Bei 24 Patientinnen innerhalb dieses Kollektivs war lediglich die Tumorexstirpation beziehungsweise die Entfernung beider Anhänge oder die einfache Ovarektomie einseitig möglich. Hiervon überlebte lediglich eine Patientin die Fünfjahresgrenze. Bei 23 Patientinnen war lediglich eine Explorativlaparatomie möglich. Hiervon überlebte eine Patientin die Fünfjahresgrenze (s. Tabelle V). Für das Stadium I FIGO geben MUNNEL und JACOX (19) Fünfjahresüberlebensraten von 75 beziehungsweise 78 % an, wenn die abdominale Totalexstirpation des Uterus mit beiden Anhängen möglich war. Die beiden Autoren geben bei einer alleinigen operativen Therapie für das Stadium II Fünfjahresüberlebensraten zwischen 8o und 9o % an. Mc GARRITY (17) findet eine Fünfjahresüberlebensrate von 7o,5 % für die Gruppe I und II nach FIGO bei alleiniger operativer Therapie. BUKA und Mc FARLANE (5) haben eine therapeutische Erfolgsrate nach 5 Jahren für die Gruppen I und II von 55,2 % bei alleiniger operativer Therapie. Mit zunehmender klinischer Ausbreitung verschlechtern sich die Ergebnisse. MUNNEL und JACOX (19) geben für die Gruppe III bei alleiniger operativer Therapie Fünfjahresüberlebensraten von Null bis 18 % an. Mc GARRITY (17) 19,8 % und BUKA und Mc FARLANE (5) 17,o %. Die Fünfjahresüberlebensrate sinkt praktisch auf Null nach Angaben von MUNNEL und JACOX (19) bei einer klinischen Ausbreitung im Stadium IV nach FIGO bei alleiniger operativer Therapie (s. Tabelle XX).

Tabelle:XX Einfluß der Operation und der Bestrahlung auf die Fünfjahres-Oberlebensrate der primären Ovarialtumoren.

			MUNNELL, JACOX	MUNNELL			Mc GARRITY		BUKA, Mac FARLANE			
Stadium	I	Operation	75	78	Operation Stad. I + II	7o,5	Operat. + Bestrahl. Stad. I + II	57,2	Operation Stad. I + II	55,2	Operat. + Bestrahl. Stad. I + II	48,o
		Operation + Bestrahlung	37	53								
Stadium	II	Operation	9o	8o								
		Operation + Bestrahlung	63	54								
Stadium	III	Operation	18	0	Operation Stad. III + IV	19,8	Operat. + Bestrahl. Stad. III + IV	22,6	Operation Stad. III + IV	17,o	Operat. + Bestrahl. Stad. III + IV	2o,o
		Operation + Bestrahlung	35	4o								
Stadium	IV	Operation	0	1								
		Operation + Bestrahlung	12	12								

EINFLUß VON RADIUM- UND RÖNTGENTHERAPIE AUF DIE FÜNF-JAHRESÜBERLEBENSRATE.

Innerhalb der Gruppen T 1 bis T 3 betrug die mittlere Überlebenszeit 2 155 Tage bei Patientinnen, bei denen postoperativ eine Radium-Röntgenbestrahlung angeschlossen wurde (s. Tabelle VI a). 7 von 9 Patientinnen überlebten die Fünfjahresgrenze. MUNNEL und JACOX (19) finden für die Stadien I und II bei zusätzlicher Nachbestrahlung im Anschluß an die Operation eine Abnahme der Überlebensraten um etwa 3o % (s. Tabelle XX). Bei Mc GARRITY (17) sinkt die Überlebensrate innerhalb der Stadien I und II bei postoperativer Nachbestrahlung von 7o,5 % bei alleiniger Operation auf 57,2 % bei zusätzlicher Nachbestrahlung. BUKA und Mc FARLANE (5) finden eine Abnahme der Überlebensrate bei zusätzlicher postoperativer Nachbestrahlung von 55,2 auf 48 %. Innerhalb der Gruppen T4 NX Mo bis M1b betrug die mittlere Überlebenszeit von 47 Patientinnen, unabhängig von den therapeutischen Maßnahmen, 593,3 Tage. Bei allen Patientinnen, bei denen postoperativ eine Radium-Röntgenbestrahlung angeschlossen wurde, stieg die mittlere Überlebenszeit auf 1 119,7 Tage. 6 von 2o Patientinnen überlebten die Fünfjahresgrenze. Bei 24 Patientinnen innerhalb dieses Kollektivs, die keine Röntgen- oder Radiumtherapie post operativ erhielten, sank die mittlere Überlebenszeit auf 312,21 Tage ab. Da bei allen anderen Untersuchern die klinische Stadieneinteilung nach den Kriterien der FIGO

durchgeführt wurde, lassen sich hier nur die Gruppen III und IV gemeinsam beurteilen. MUNNEL und JACOX (19) finden eine Fünfjahresüberlebensrate von 35 bis 4o % für die Stadien III bei anschließender Nachbestrahlung, wobei die Operation alleine lediglich Überlebensraten von Null bis 18 % ergab für die Gruppe III. Innerhalb der Gruppe IV fanden MUNNELL und JACOX (19) bei Operation allein keinerlei Überlebensraten, während die postoperative Nachbestrahlung Fünfjahresüberlebensraten von 12 % ergab. Mc GARRITY (17) findet für die Gruppen III und VI gemeinsam eine geringgradige Zunahme der Fünfjahresüberlebensrate bei zusätzlicher Nachbestrahlung von 19,8 auf 22,6 %. BUKA und Mc FARLANE (5) beurteilen ebenfalls die Gruppen III und IV zusammen und finden einen Anstieg der Fünfjahresüberlebensraten von 17,o auf 2o % bei zusätzlicher Nachbestrahlung. Innerhalb der Gruppe T4 haben wir eine Unterscheidung zwischen dem Stadium M1b und T4 NX M1c durchgeführt, da Patientinnen mit Metastasen außerhalb des Bauchraumes (T4 NX M1c) eine wesentlich schlechtere Prognose haben. Auch innerhalb dieses Kollektivs finden wir noch eine geringgradige Zunahme der mittleren Überlebenszeit auf 488,5 Tage, wenn postoperativ eine Röntgentherapie durchgeführt wurde. Innerhalb dieses Kollektivs ist bei unserem Untersuchungsmaterial keine Patientin mehr am Leben.

EINFLUß EINER RADIOGOLDTHERAPIE AUF DIE ÜBERLEBENSRATEN PRIMÄRER OVARIALTUMOREN.

Über die Wertigkeit einer zusätzlichen Radiogoldtherapie bei primären Ovarialcarcinomen bestehen unterschiedliche Auffassungen. Es gibt nur sehr wenige Angaben in der Weltliteratur. Bei uns wurden 14 Patientinnen zusätzlich zu anderen therapeutischen Maßnahmen mit Radiogold behandelt; bei 1o von 14 Patientinnen wurde eine klinische Ausbreitung Stadium T3 bis T4 gefunden. Die mittlere Überlebenszeit aller mit Radiogold behandelten Patientinnen betrug 1132,28 Tage. Es wurde eine Fünfjahresüberlebensrate aller Stadien von 42,86 % gefunden (s. Tabelle VII). KEETTEL und ELKINS (11) behandelten 12 Patientinnen der Stadien I bis II a im Anschluß an die Operation mit Radiogold. Von diesen 12 Patientinnen waren 7 nach einem Jahr am Leben. Bei 4 Patientinnen konnten sie keine Beeinflussung der Aszitesbildung erreichen. Bei einigen Patientinnen wurde ein Aszites-freies Intervall von 2 bis 4 Monaten nach der Behandlung erreicht, wobei die Autoren jedoch angeben, daß danach es zu einer Progredienz des Leidens kam. Aus diesen Angaben sind keine einheitlichen Vorstellungen zu gewinnen. WILTSHAW (32) behandelte 58 Patientinnen postoperativ mit Radiogold mit einer Dosis von 1oo bis 12o mC. 79 % seiner Patientinnen lebten weniger als 6 Monate, 21 mehr als 6 Monate. Weitere Angaben werden von dem Autor nicht gemacht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in den Stadien I und II nach FIGO beziehungsweise T1, T2 nach der UICC offenbar die möglichst radikale Operation die besten Ergebnisse bringt, wohingegen bei der Mehrzahl aller Autoren eine Abnahme der Fünfjahresüberlebensraten bei zusätzlicher Bestrahlung zu finden ist. Signifikante Verbesserung der Überlebenschance, bezogen auf die Fünfjahresüberlebensraten, finden sich in den Gruppen T4 NX M1b beziehungsweise III und IV der FIGO Einteilung. Dies würde bedeuten, daß innerhalb dieser Stadien die zusätzliche Radium-Röntgentherapie eine wesentliche Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten darstellt (s. Tabelle XXI). Bei Metastasen außerhalb des Bauchraumes verschlechtern sich die Ergebnisse nach unseren Erfahrungen. Über die Wertigkeit einer Radiogoldtherapie sind nach unseren Auffassungen keine endgültigen Aussagen zu machen. Es ist jedoch eine Tendenz einer Verbesserung der Überlebenschancen zu erkennen, wenn eine sorgfältige Auswahl der Patientinnen erfolgt.

Tabelle: XXI Einfluß der Operation und der Bestrahlung auf Fünfjahres-Überlebensrate der primären Ovarialtumoren.

	KENT, Mc KAY	ALLAN, HERTIG	Waltraud CLAUSNITZER	PAMERANCE
1. Totalexstirpat. des Uterus + bd. Anh.	37,4	26,6	-	2o
2. Totalexstirpat. des Uterus + bd. Anh. + Bestrahlung	53,o	64,4	22,2	59
3. Supravag.exstirpat. des Uterus + bd. Anh.	-	38,2	-	-
4. Supravag.exstirpat. des Uterus + bd. Anh. + Bestrahlung	-	48,9	-	-
5. Ovarektomie oder Tumor-exstirpation	17,8	13,2	-	0
6. Ovarektomie oder Tumor-exstirpation + Bestrahlg.	33,3	33,3	19,4	27
7. Biopsie	8,7	8,3	-	0
8. Biopsie + Bestrahlg.	5,6	0	6,9	14

EINFLUß EINER CYTOSTATISCHEN THERAPIE AUF DIE ÜBER-LEBENSRATEN PRIMÄRER MALIGNER OVARIALTUMOREN.

Innerhalb der Gruppen T1 bis T3 spielt die zytostatische Therapie in der Behandlung primärer Ovarialcarcinome nach unserer und nach Ansicht einer Vielzahl von Autoren keine entscheidende Rolle. Hier ist die möglichst radikale Operation der entscheidende Therapiefaktor.

Innerhalb der Gruppe T4 NX Mo bis M1b wurden bei uns insgesamt 47 Patientinnen behandelt, mit einer mittleren Überlebenszeit des Gesamtkollektivs von 593,3 Tagen. Bei 17 Patientinnen, bei denen eine selektive Chemotherapie nach Testergebnis durchgeführt wurde, konnte eine Verbesserung der Überlebenschance auf 728 Tage erzielt werden. 8 Patientinnen dieser Gruppe waren nach Abschluß der Untersuchungen am Leben. 2o Patientinnen, die chemotherapeutisch behandelt wurden, jedoch ohne Testergebnis, hatten eine mittlere Überlebenszeit von 515 Tagen; von dieser Patientinnengruppe lebten nach Abschluß der Untersuchungen noch 2. Die Fünfjahresüberlebensrate betrug 14,8 %, das sind 7 Patientinnen von 47.

Innerhalb der Gruppen T4 NX M1c wurden 18 Patientinnen chemotherapeutisch behandelt, 17 nach Testergebnis. Die mittlere Überlebenszeit dieses Kollektivs betrug 367,82 Tage. DENDY (9) (Cambridge), der nach der gleichen Metho-

de eine praetherapeutische Sensibilitätstestung durchführt, berichtet über 24 Patientinnen mit Ovarialcarcinomen der Gruppe IV. Innerhalb seines Kollektivs lebten 8 Patientinnen nach einem Zeitraum zwischen 3oo und 5oo Tagen. In einem früheren Patientinnenkollektiv des gleichen Ausbreitungsgrades von Ovarialcarcinom überlebte von 19 Patientinnen keine die Dreihunderttagesgrenze. SPITZBART (27) (Karl Marx Universität Leipzig) berichtet über eine cooperative Studie von 5oo Fällen, wobei in alternierenden Reihen mit und ohne Sensibilitätstestung behandelt wurde. Da die Untersuchungen nur über einen kurzen Zeitraum laufen, ist lediglich die Tendenz zu erkennen, daß mit der gezielten Chemotherapie eine Verbesserung der Überlebensraten erreicht werden kann. FRISCHKORN (1o) (Göttingen) berichtet über eine im Jahre 1965 angelaufene cooperative Studie mit einem Patientengut von insgesamt 6oo Patientinnen aus 18 verschiedenen Kliniken mit dem Ziel, die Behandlung von Ovarialcarcinomen mit Endoxan hinsichtlich eines Erfolges zu untersuchen. Hierbei wurde auch vorgeschlagen, beginnende Stadien prophylaktisch in alternierenden Reihen zu behandeln. Hierbei war auch geplant, die Stadien I und II prophylaktisch in alternierenden Reihen zu behandeln. Dieser Vorschlag stieß auf Widerstand, weil das Argument ins Feld geführt wurde, daß man einmal frühe Stadien nicht unnötig mit einem sehr toxischen Mittel prophylaktisch behandeln dürfe, zum anderen, daß man fortgeschrittenen Stadien das Endoxan nicht im Interesse einer alternierenden Reihe vorenthalten dürfe. 2oo der Patien-

tinnen wurden im Rahmen der alternierenden Reihe erfaßt, wobei allerdings die Behandleten sich zu den Unbehandelten wie 2 : 1 verhielten. Alle fortgeschritteneren Fälle, ab Stadium II, wurden grundsätzlich mit Endoxan behandelt. Die Mitarbeit der einzelnen Kliniken über die gesamte Berichtszeit war unterschiedlich. Im Verlauf der Untersuchungen wurde immer seltener über weiteres Ergehen der Patientinnen berichtet, so daß letzten Endes das zusammengetragene Material hinsichtlich seiner Zusammensetzung streng statistischen Forderungen nicht mehr entspricht. Im Ergebnis fand sich zwischen den prophylaktisch Behandelten und den nicht Behandelten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit. In der Gruppe der Fortgeschrittenen - und damit obligatorisch behandelten Fälle - überlebten vergleichsweise 29 %. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um Fünfjahresheilungen. MAASS und LAU (16) (Hamburg) berichten über 21o Fälle von Ovarialcarcinomen aus den Jahren 196o bis 197o. Das Behandlungsprinzip bestand in einer Totalexstirpation des Uterus mit beiden Anhängen. Bei ausgedehnten Fällen wurde eine möglichst weitgehende Entfernung der Tumoren mit eventueller Netzresektion durchgeführt. In den meisten Fällen schloß sich eine intensive Nachbestrahlung des kleinen Beckens, gegebenenfalls auch mit Oberbauchfeld, an. Zytostatisch wurde überwiegend, aber nicht ausschließlich, Endoxan benutzt. Im Anschluß an die Primärbehandlung fand eine intermittierende Stoßtherapie, möglichst

alle 4 Wochen mit 25 bis 3o mg/kg Körpergewicht, statt. Später erfolgte Übergang auf orale Behandlung. Die Überlebensrate betrug insgesamt nach 5 Jahren und mit 35 % aller Fälle, das heißt 5o von 14o Fällen. Mucinöse Kystadenocarcinome (17 Fälle) hatten eine Überlebensrate von 77 %, seröse papillomatöse Kystadenocarcinome: Fünfjahresüberlebensrate 57 %, die Tumoren des Keimepithels: Fünfjahresüberlebensrate 4o %, Adenocarcinome: Fünfjahresüberlebensrate 27,8 %, während die soliden anaplastischen Carcinome mit der bekanntermaßen schlechtesten Prognose keine Fünfjahresüberlebende zeigten. Lediglich eine Patientin von 8 überlebte 3 Jahre. NETCHAJEVA (2o) (Leningrad) berichtet über 533 Patientinnen mit Ovarialcarcinomen der Gruppen III und IV (FIGO). Die Chemotherapie erfolgte in Verbindung mit dem chirurgischen Eingriff mit zusätzlicher Bestrahlung in einer Reihe von Fällen; bei inoperablen und inkurablen Patientinnen wurde sie als selbständige Behandlungsmethode durchgeführt. Als Cytostatica wurden Thio-Tepa, Endoxan und Etymidin benutzt. Die Autorin legte besonderen Wert auf eine individualisierte Behandlung jeder einzelnen Patientin. Eine Analyse ihrer Resultate bei Patientinnen mit komplexer Behandlung bösartiger Ovarialtumoren unter Einbeziehung der Chemotherapie ergab, daß diese in grösserer Anzahl und länger lebten als solche, bei denen keine Chemotherapie angewandt wurde. SPECHTER (26) (Landshut) geht von der Annahme aus, daß eine primäre radikale operative Therapie des Ovarialcarcinoms in den mei-

sten Fällen nicht durchführbar ist. Er empfiehlt zunächst bei unbeweglichen infiltrierenden und mit der Umgebung verbackenen Tumoren lediglich Probeexcisionen und sofort eine Instillation von 2oo bis 4oo Gamma Trenimon in 1oo bis 2oo ml Periston N. Danach erfolgt eine tägliche Endoxanbehandlung mit 2oo mg i.v. Unter dieser Behandlung stellte er Tumorverkleinerungen und gelegentlich drastische Regressionen fest, so daß im Anschluß an die zytostatische Vorbehandlung in einer Reihe von Fällen die Radikaloperation möglich war. Im Anschluß an die 2. Operation erfolgt eine Behandlung über die Dauer von 6 bis 8 Wochen täglich mit 1oo bis 15o mg Endoxan per oral. Falls die Operation nicht radikal möglich war, behandelt er kontinuierlich zusammen mit einer gezielten Bestrahlung. SPECHTER (26) sieht von einer Endoxanstoßbehandlung ab, wegen der erheblichen Nebenwirkungen und uafgrund einiger Versager. PFLEIDERER (23) (Universitätsfrauenklinik Tübingen) behandelt nach gleichem Schema. Von 385 Frauen mit primären Ovarialcarcinomen befanden sich 199 im Stadium III (FIGO) und 44 im Stadium IV. Von 44 Fällen des Stadiums IV haben, trotz Endoxantherapie, Operationen und Bestrahlung lediglich 2o % das erste Jahr überlebt, nach 2 Jahren leben nur noch 3 %. Hieraus folgt, daß sich Metastasen außerhalb des Bauchraumes nach seinen Erfahrungen mit Endoxan kaum beeinflussen lassen. Dies deckt sich auch mit Erfahrungen, die wir mit unserer selektiven Chemotherapie innerhalb der Gruppe T4 NX M1c gemacht haben. Die Tübinger Universitätsfrauenklinik hat

seit 1967 auf die Bestrahlung verzichtet wegen der erheblichen Störungen des Allgemeinbefindens. MUNNELL (18) behandelt zusätzlich zur Operation und Bestrahlung mit Alkeran und Thio-Tepa. Ein Dosierungsschema wird von ihm nicht angegeben. Innerhalb seines Patientenkollektivs wurden 41 Patientinnen chemotherapeutisch behandelt. Bei 7 Patientinnen mit einem Ausbreitungsgrad nach (FIGO) Stadium III, bei denen zusätzlich zur Chemotherapie Operation und Röntgen durchgeführt wurden, waren innerhalb von 3 Jahren sämtliche Patientinnen gestorben. Bei 27 Patientinnen der Gruppe III (FIGO), bei denen eine Chemotherapie ohne Bestrahlung durchgeführt wurde, überlebte keine Patientin ein Jahr. Bei 22 Patientinnen wurde die Operation kombiniert mit anschließender Röntgentherapie und Chemotherapie; hierbei überlebten lediglich 3 Patientinnen die Fünfjahresgrenze. Versucht man eine Wertung der Chemotherapie als Faktor in der Behandlung primärer Ovarialcarcinome, so muß man zunächst vor allzu großem Optimismus warnen. Als Ergebnis aller Untersuchungen kann gesagt werden, daß eine Behandlung der Stadien I und II, in denen eine radikale operative Therapie möglich ist, eine Chemotherapie nicht durchgeführt werden sollte. Nach unserer Ansicht und nach den Ergebnissen der anderen Untersucher liegt das Hauptanwendungsgebiet der zytostatischen Zusatzbehandlung innerhalb der klinischen Ausbreitungsstadien T4 NX Mo bis M1b bei den Stadien, bei denen das Carcinom den Bauchraum verlassen hat und fernmetastasiert ist (T4 NX M1c) bringt die zu-

sätzliche zytostatische Behandlung nur bedingt eine Verbesserung der Überlebenschance.

Obwohl die beobachteten Heilungen und verbesserten Überlebenszeiten bis heute noch zahlenmäßig gering sind, ergibt sich aus den bisherigen Untersuchungen verschiedener Autoren, daß ohne Zweifel eine selektive Chemotherapie der bisherigen konventionellen Chemotherapie überlegen ist.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Universitätsfrauenklinik des Saarlandes wurden in den Jahren 1959 bis 1970 93 Patientinnen mit primär malignen Ovarialtumoren behandelt. Gegliedert nach histologischen Kriterien fanden wir 79,18 % Adenocarcinome, davon 58,85 % mit überwiegend entdifferenzierten Anteilen. Von den Sonderformen fanden sich 3,21 % Sarkome, 9,63 % Granulosazelltumoren, 1,07 % Plattenepithelcarcinome des Ovars und verkrebste Ovarialcystome 6,42 %.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag mit einem maximalen Gipfel zwischen dem 51. und 60. Jahr (43 %).

Die klinische Stadieneinteilung des Gesamtmaterials erfolgte nach den Kriterien der TNM-Klassifikation (UICC). Danach fanden sich im Stadium T1 10,75 % aller Fälle, im Stadium T2 4,30 % aller Fälle und T3 3,23 % der Fälle. 81,72 % aller gefundenen primären Ovarialcarcinome wurden im Stadium T4 diagnostiziert. Für die ersten drei Ausbreitungsstadien T1 - T3 betrug die Fünfjahresüberlebensrate 61,5 %; eine mittlere Überlebenszeit wurde mit 1 728 Tagen gefunden. Innerhalb des T4 Stadiums unterschieden wir zwei Gruppen, wobei die erste Gruppe bis zum Stadium T4 M1b ging. Innerhalb dieser Gruppe betrug die mittlere Überlebenszeit 593,3 Tage, die Fünfjahresüberlebensrate betrug 14,8 %. Die mittlere Überlebenszeit sank ab auf 347,6 Tage bei einem Ausbreitungsstadium T4 M1c. Von allen

Patientinnen innerhalb dieser Gruppe überlebte nur eine die Fünfjahresgrenze. Zwei von 2o Patientinnen lebten nach 2 Jahren.

WERTIGKEIT DER THERAPEUTISCHEN PARAMETER

1) In sämtlichen Ausbreitungsstadien ist die operative Therapie der entscheidende Faktor für die Gesamtüberlebenszeit.
2) Radiumröntgentherapie
   Innerhalb der Stadien T1 - T3 stieg die Überlebenszeit von Patientinnen, die postoperativ Radium- und Röntgen nachbestrahlt wurden,von 1 728 auf 2 155 Tage. Innerhalb der Gruppe T4 M1b konnte bei Patientinnen, bei denen zusätzlich eine postoperative Bestrahlung des gesamten Bauchraumes vorgenommen wurde, eine Steigerung der mittleren Überlebenszeit auf 1 119,7 Tage erzielt werden gegenüber einer Gesamtmittleren-Überlebenszeit von 593,3 Tagen. Patientinnen, bei denen keine postoperative Röntgentherapie durchgeführt wurde, hatten demgegenüber eine mittlere Überlebenszeit von 312,21 Tagen. Auch innerhalb der Gruppe mit Fernmetastasierung außerhalb des Bauchraumes (T4 NX M1c) führte die postoperative Radiumröntgentherapie zu einer Verbesserung der Gesamtsituation; die mittlere Überlebenszeit der Patientinnen,

die postoperativ nachbestrahlt wurden, betrug 488,5 Tage gegenüber 287,28 Tagen ohne Röntgentherapie.

3) Radiogoldtherapie

Die Radiogoldtherapie wurde bei ausgewählten Patientinnen durchgeführt, bei denen keinerlei Verwachsungen bestanden. Die mittlere Überlebenszeit aller Patientinnen, die postoperativ mit Radiogold behandelt wurden, betrug 1 132,28 Tage. Die Zwei- und Fünfjahresüberlebensrate aller mit Radiogold behandelten Patientinnen betrug 42,86 % für alle Stadien.

4) Cytostatische Therapie

a) Innerhalb der Gruppen T1 bis T3 hatte die cytostatische zusätzliche Therapie keinen wesentlichen Einfluß auf die Überlebensraten der behandelten Patientinnen.

b) Innerhalb der Gruppe T4 NX Mo bis M1b wurden 47 Patientinnen behandelt mit einer mittleren Überlebenszeit von 593,3 Tagen. Wurde eine cytostatische Therapie ohne vorherige Sensibilitätstestung durchgeführt, so betrug die mittlere Überlebenszeit 515 Tage. Bei Patientinnen, bei denen vor Beginn einer Behandlung eine Sensibilitätsprüfung in vitro durchgeführt wurde,

stieg die mittlere Überlebenszeit auf 728 Tage. Die Fünfjahresüberlebensrate innerhalb dieses Kollektivs betrug 14,8 %. Anhand dieser Ergebnisse kann gesagt werden, daß die cytostatische Therapie eine Verbesserung der Überlebenschancen bringt, und daß diese Chance weiterhin größer wird, wenn vor einer Behandlung eine in vitro Resistenzprüfung durchgeführt wird. Da es sich um relativ geringe Fallzahlen handelt, sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig, um diese Frage restlos zu klären.

c) Von den 18 Patientinnen innerhalb des klinischen Ausbreitungsstadiums T4 NX M1c wurden 17 Patientinnen nach Testergebnis behandelt mit einer mittleren Überlebenszeit von 367,82 Tagen. Auf die Problematik der Vergleichbarkeit der internationalen Statistiken wurde in der Arbeit mehrfach hingewiesen. Gemessen an den Gesamtbehandlungsergebnissen aller Untersucher liegen die Behandlungsergebnisse der Klinik mit an der Spitze. Es muß jedoch ausdrücklich betont werden, daß die cytostatische Zusatztherapie nicht die entscheidende Rolle in der Behandlung, insbesondere der fortgeschrittenen Stadien, gebracht hat, die man zunächst erwartet hatte. Bei gezieltem Einsatz und nach sorgfältiger Sensibilitätsprüfung jedes Medikamentes ist jedoch mit einer wesentlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse zu rechnen.

LITERATUR

1. ALLAN, M.S., HERTIG, A. u. MASS, B. : Carcinoma of the ovary. Amer.J.Obstet. Gynec. 58, (1949): 64o - 653

2. ARTNER, J. u. BECK, A. : Die Ovarialcarcinome an der II. Universitäts-Frauenklinik Wien in den Jahren 1958 - 1967. Arch.Gynäk. 2o9, (197o): 175 - 2o1

3. AURE, J.C., HOEG, K. u. P. KOLSTAD : Clinical and Histologic Studies of Ovarian Carcinoma. Obstet. Gynec. 37, (1971): 1 - 8

4. BENNINGTON, J.L., FREGUSON, B.R. u. HABER, S.L. : Incidence and Relative Frequency of Benign and Malignant Ovarian Neoplasms. Obest. Gynec. 32, (1968): 627 - 632

5. BUKA, N.J. and MacFARLANE, K.T. : Malignant tumors of the ovary. Amer.J.Obstet. Gynec. 9o, (1964): 383 - 387

6. CARTER, W.F. : Primary ovarian malignancy, review of one hundred cases at two hospitals. Obstet. Gynec. 37, (1971): 915 - 956

7. CLAUSNITZER, W. u. ALBER H. : Bericht über die Behandlungsergebnisse primärer bösartiger Ovarialtumoren von 1946 - 196o. (Strahlentherapie 129, (1966): 18 - 25

8. CORCADEN, J.A. : Gynecologic cancer 2nd ed. The William & Wilkin Co, (1956)

9. DENDY, : Chemotherapie maligner Ovarialtumoren. Arch.Gynäkol. 168, (1971): 5

1o. FRISCHKORN, : Chemotherapie maligner Ovarialtumoren. Arch.Gynäkol. 168, (1971): 2

11. KEETTEL, W.C. and ELKIN, H.B. : Experience with radioactive colloidal Gold in the treatment of ovarian carcinoma. Amer.J.Obest. Gynec. 71, (1956): 553 - 565

12. KENT, S.W. and McKAY, : Primary cancer of the ovary. Amer.J.Obstet.Gynec. 8o, (196o):, 43o - 438

13. LIMBURG, H. u. KRAHE, M. : Die Züchtung von menschlichen Krebsgewebe in der Gewebekultur und seine Sensibilitätstestung gegen neue Zytostatika. Dtsch.Med.Wschr. 89, (1964): 1938

14. LONG, R.T., JOHNSON, R.E. u. SALA J.M. : Variations in survival among patients with carcinoma of the ovary. Cancer, J.of the Amer. Cancer Society, 2o, (1967): 1195 - 12o2

15. LONG, M.E. and TAYLOR, H.C.jr. : Endometrioid carcinoma of the ovary. Amer.J.Obstet. Gynec. 37, (1971): 936 - 95o

16. MAASS, u. LAU, : Chemotherapie maligner Ovarialtumoren. Arch.Gynäkol. 168, (1971): 3

17. McGARRITY, K.A. and SCOTT, G.C. : Modern treatment of primary carcinoma of the ovary, statistical trend in Australia. G.P.O. Box 151o, Sydney, Butterworths, Australia.

18. MUNNELL, E.W. : The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. Amer.J.Obstet.Gynec. 1oo, (1968): 79o - 8o5

19. MUNNELL, E.W., JACOX, H.W., TAYLOR, H.C. : Treatment and pronosis in cancer of the ovary. Amer.J.Obstet.Gynec. 74, (1957): 1187 - 12oo

2o. NETCHAJEVA, : Chemotherapie maligner Ovarialtumoren. Arch.f.Gynäkol. 168, (1971): 4

21. NOVAK, E.R. and WOODRUFF, J.D. : Gynecologic and Obstet. pathol. 6th. Philadelphia and London: W.B. Saunders company, 3o9 - 311 (1967)

22. PARKER, R.T., PARKER, C.H. u. WILBANKS, G.D. : Cancer of the ovary, Survival studies based upon operative therapy. Obstet.Gynec. 1o8, (197o): 878 - 888

23. PFLEIDERER, A. u. KIYAN, S. : Die Behandlung des Ovarial-Karzinoms in der Univ.-Frauenklinik Tübingen seit 1957 und ihre Ergebnisse. Med.Welt, 51, (1967): 3o96 - 31o2

24. POMERANCE, W., MOLTZ, A. u. HALL E.J. : Factors influencing survival in ovarian carcinoma. Amer.J.Obstet.Gynec. 96, (1966): 418 - 424

25. SAMPSON, J.A. : Endometrial carcinoma of ovary. Arch.Surg. 1o, (1925): 1

26. SPECHTER, H.J. : Chemotherapie maligner Ovarialtumoren. Arch.f.Gynäkol. 168, (1971): 5

27. SPITZBART, H. : Improving clinical results by directed cytostatic therapy through use of an oncobiologram. Intern.meeting of the co-ordinating committee for tumour investigation. (IUCC) Potsdam, April 71.

28. SZABO, S. : Chemotherapie maligner Ovarialtumoren. 38. Tgg. d. dtsch. Gesellsch. f. Gynäkol., Hamburg. 22. - 26. September 197o

29. TAPAN, A.H. : Malignant tumors of the ovary. Obstet. Gynec. 36, (197o): 144 - 149

3o. UNION INTERNATION CC : TNM Classification of malignant tumors. Gen. 1968 (PO Box 4oo) 1211 Generh 2 Zwitzerland

31. Van ORDEN, D.E., McALLISTER, W.B. u. ZERNE, S.R. : Ovarian carcinoma, the problems of staging and grading. Amer.J.Obstet.Gynec.94, (1966): 195 - 2o2

32. WILTSHAW, E. : A retrospective comparison of chlorambucil and radiotherapy in the treatment of ovarian adenocarcinoma. J. Obstet.Gynec. Brit. Common, 72, (1965): 595 - 6o2

33. WILTSHAW, E. : Chlorombucil in the treatment of primary adenocarcinoma of the ovary. J. Obstet. Gynec. Brit. Common, 72, (1965): 586 - 594

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. H. LIMBURG, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar, für die freundliche Überlassung des Themas meinen herzlichsten Dank aussprechen.
Zu Dank verpflichtet bin ich außerdem Herrn Priv. Doz. Dr. med.A.S. TRANEKJER, der mir bei allen Fragen jederzeit beratend zur Seite stand und die Durchsicht der Arbeit übernahm.

LEBENSLAUF

Am 24. August 1937 wurde ich als Sohn des Gynäkologen Rauy SENAPAD und seiner Ehefrau Kesorn geb. PULPATHANA in Angthong,THAILAND geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich die Volksschule von 1943 bis 1947 und die Mittelschule von 1947 bis 1950.Von 1950 an besuchte ich das Kolleg in Bangkok und schloß meine Schulausbildung dort im Jahre 1955 mit dem Abitur ab. Im Anschluß daran habe ich von 1955-1959 an der Chulalongkorn Universität Bangkok und 1959-1963 an der medizinischen Fakultät der Mahidol Universität Bangkok Medizin studiert. Das medizinische Staatsexamen habe ich im April 1963 an der letztgenanten Universität abgelegt.

Von 1963 bis 1964 war ich als "Rotating Intern" im Siriraj Krankenhaus,Mahidol Universität Bangkok tätig. Von 1964-1968 absovierte ich an dieser Universität die Fachausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe. Seit dem Abschluß der Fachausbildung war ich als Lehrer für das Fach Geburtshilfe und Gynäkologie an der Frauenklinik der Mahidol Universität tätig.

Seit Oktober 1969 habe ich über ein DAAD Stipendium eine Stelle an der Universität-Frauenklinik, Homburg/Saar.Ich beschäftige mich vorwiegend mit gynäkologischer Morphologie und bin seit Oktober 1970 gleichzeitig Assistent auf der operativen Abteilung. Nach Abschluß meiner Ausbildung in Homburg und erfolgter Promotion beabsichtige ich an die Mahidol Universität Bangkok zurückzukehren.